

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

CIBELE FEROLDI MAFFINI

**O PAPEL DO EXAMINADOR EXPERIENTE NO DIAGNÓSTICO
COLPOSCÓPICO EM MULHERES COM CÉLULAS ATÍPICAS DE
SIGNIFICADO INDETERMINADO QUANDO NÃO SE PODE AFASTAR
LESÃO INTRAEPITELIAL DE ALTO GRAU (ASC-H)**

CURITIBA

2017

CIBELE FEROLDI MAFFINI

**O PAPEL DO EXAMINADOR EXPERIENTE NO DIAGNÓSTICO
COLPOSCÓPICO EM MULHERES COM CÉLULAS ATÍPICAS DE
SIGNIFICADO INDETERMINADO QUANDO NÃO SE PODE AFASTAR
LESÃO INTRAEPITELIAL DE ALTO GRAU (ASC-H)**

Dissertação apresentada ao curso de pós-graduação
de Tocoginecologia, Setor de Ciências da Saúde,
Universidade Federal do Paraná, como requisito
parcial para obtenção do grau de mestre

Orientador: Prof. Dra. Rita Maira Zanine

CURITIBA

2017



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
Setor CIÊNCIAS DA SAÚDE
Programa de Pós-Graduação TOCGINECOLOGIA

TERMO DE APROVAÇÃO

Os membros da Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em TOCGINECOLOGIA da Universidade Federal do Paraná foram convocados para realizar a arguição da dissertação de Mestrado de **CIBELE FEROLDI MAFFINI** intitulada: **EM UMA POPULAÇÃO DE RISCO, O PAPEL DO EXAMINADOR EXPERIENTE NO DIAGNÓSTICO COLPOSCÓPICO DAS CÉLULAS ATÍPICAS DE SIGNIFICADO QUANDO NÃO SE PODE AFASTAR LESÃO INTRAEPITELIAL DE ALTO GRAU (ASC-H)**., após terem inquirido a aluna e realizado a avaliação do trabalho, são de parecer pela sua

Cibele Feroldi Maffini

CURITIBA, 28 de Abril de 2017.

Rita Maira Zanine

RITA MAIRA ZANINE

Presidente da Banca Examinadora (UFPR)

Sophie Françoise Mauricette Derchain

SOPHIE FRANÇOISE MAURICETTE DERCHAIN

Avaliador Externo (UNICAMP)

Meri Bordignon Nogueira

MERI BORDIGNON NOGUEIRA

Avaliador Interno (UFPR)

Dedico este trabalho a minha família, amigos e colegas pelo carinho e paciência dedicados a mim que tanto me deram suporte ao longo dessa jornada.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus pela sua presença nas casualidades que conduzem meus passos.

A Profa. Dra. Rita Maira Zanine, minha orientadora, amiga e conselheira. Obrigada por sempre ter acreditado em mim e no meu potencial. Pela sua dedicação, seu tempo, mesmo nas horas mais difíceis, de forma tão pacienciosa e incansável sempre disposta a me ensinar. Com seus exemplos de vida e suas valiosas “dicas de titia”, aprendi muito mais do que a arte de executar o exame colposcópico, você me ensinou o quão enriquecedor e gratificante é lutar pelos nossos sonhos e ideais.

Agradeço a todos que me ajudaram direta ou indiretamente, médicos residentes e especializandos, meus colegas mestrandos e aos servidores dos diversos setores do hospital principalmente dos Ambulatórios de Ginecologia, Centro Cirúrgico Obstétrico, Anatomia Patológica, Arquivo Hospitalar e Comitê de Ética e Pesquisa

Devo imensa gratidão e respeito às pacientes, que tanto enriqueceram este trabalho. Mulheres que além de cordialmente terem contribuído com o aprendizado de todos, carinhosamente por vezes ainda nos desejavam sorte e iluminação.

Em especial gostaria de agradecer aos médicos patologistas Dra. Ana Paula Sebastião e Dr. Luiz Martins Collaço por sua dedicação a este trabalho.

Agradeço ao Dr. Newton Sérgio de Carvalho pelo seu comprometimento com este programa e ao Servidor Vinícius Machado Mikosz sempre disposto a solucionar nossas demandas.

Todas as vitórias ocultam uma abdicação

(Simone de Beauvoir)

RESUMO

INTRODUÇÃO: O câncer de colo de útero é a segunda neoplasia que mais acomete a mulher no mundo, possui história natural longa iniciada em lesões precursoras que se devidamente diagnosticadas e tratadas, levam a expressiva redução da morbimortalidade pela doença. O rastreio dessas lesões precursoras é feito pelo uso da citologia oncótica, enquanto o correto diagnóstico das mesmas é dado pela impressão colposcópica. O resultado citológico Atipias de Células Escamosas Quando não se pode Afastar Lesão de Alto Grau (ASC-H) está associado ao diagnóstico de Lesão Intraepitelial de Alto Grau/ *High-Grade Squamous Intraepithelial Lesion (HSIL)* ou Câncer em uma frequência suficientemente alta para justificar e indicação imediata ao exame colposcópico. **OBJETIVO:** Analisar a acurácia dos achados colposcópicos no diagnóstico das mulheres com ASC-H. **PACIENTES E MÉTODOS:** Foram selecionadas 106 mulheres com resultado citológico definido como ASC-H, confirmado após revisão cegada por dois patologistas experientes. Todas as mulheres foram submetidas ao exame colposcópico sob supervisão direta da mesma colposcopista. As pacientes com diagnóstico NIC 2 ou mais foram submetidas a Exérese da Zona de Transformação (EZT). As mulheres com impressão colposcópica negativa ou menor foram colocadas em seguimento clínico semestral até dois seguimentos negativos, quando isso não ocorreu foram igualmente submetidas a EZT. Dos prontuários médicos foram coletados dados referentes a impressão colposcópica, variáveis sociodemográficas, resultado do seguimento clínico e das peças anatomopatológicas. **RESULTADO:** Das 106 pacientes, 102 completaram o acompanhamento. A prevalência de NIC 2 ou mais foi de 63,7%. A impressão colposcópica obteve, em o seu achado maior uma sensibilidade de 91,67% IC 95%(0,8161 a 0,9724) especificidade de 93,1% com IC 95% (0,772 a 0,991) Valor Preditivo Positivo de 96,49% Valor Preditivo Negativo de 84,38% e acurácia de 92% para o diagnóstico de NIC 2 ou mais. Dos achados colposcópicos o que apresentou maior relevância foi a densidade de acetobranqueamento, seguido pelo pontilhado e mosaico grosseiros. A Zona de Transformação tipo 3 esteve menos correlacionada ao desfecho NIC 2 ou mais e não comprometeu a acurácia da colposcopia. Os achados demográficos não alcançaram significância estatística, entretanto, história pregressa de lesão intraepitelial e menopausa obtiveram *p* valor limítrofe de 0,085 e 0,072 respectivamente. **CONCLUSÕES:** Na população de estudo, a acurácia da colposcopia em estabelecer o diagnóstico para as pacientes referenciadas por citologia ASC-H foi de 92%, sendo que o achado colposcópico mais relevante quanto a presença de NIC 2 ou mais foi a densidade de acetobranqueamento.

Palavras chave: Colposcopia e Câncer de Colo de Útero.

ABSTRACT

BACKGROUND: Cervical cancer is the second most frequent neoplasm of women in the world. It has a long natural history initiated in precursor lesions that, if properly diagnosed and treated, lead to an expressive reduction of morbidity and mortality due to the disease. The screening of these precursor lesions is done by the use of cervical cytology, while the correct diagnosis of them is given by the colposcopic impression. The cytological result atypical squamous cells cannot exclude high-grade squamous intraepithelial lesion (ASC-H) is highly associated with the diagnosis of high-grade squamous intraepithelial lesion (HSIL) or cervical cancer, that justifies prompt indication of colposcopic examination. **OBJECTIVE:** To analyze the accuracy of colposcopic findings in the diagnosis of ASC-H in a risk population. **PATIENTS AND METHODS:** We selected 106 patients with outcome defined as ASC-H after a blinded review by two experienced pathologists. They had undergone colposcopic examination under direct supervision of the same colposcopist. Patients with a CIN 2 or greater diagnosis were submitted to Excision of the Transformation Zone (ETZ), patients with negative or minor colposcopic impression were placed in a semi-annual clinical follow-up until two negative follow-ups were achieved, when this was not observed, they were also submitted to ETZ. From the medical records, were collected data on colposcopic impression, sociodemographic variables, result of clinical follow-up and pathological result. **RESULTS:** Of the 106 patients, 102 completed follow-up. The prevalence of CIN 2 or more was 63.7%. The major colposcopic impression obtained sensitivity of 91,67% CI95%(0,8161 to 0,9724), specificity 93,1% CI95%(0,772 to 0,991) Positive Predictive Value of 96,49%, Negative Predictive Value of 84,38% and accuracy of 92% for the diagnosis of CIN 2 or worse. Of the colposcopic findings, what has presented with greater relevance was the acetowhitening density, followed by coarse punctation and mosaic. The Type 3 Transformation Zone was less frequently associated with CIN 2 or worse diagnosis and did not compromise the accuracy of colposcopy. The demographic findings did not reach statistical significance, however, previous history of cervical intraepithelial neoplasia and menopause obtained a borderline value of 0,085 and 0,072 respectively. **CONCLUSIONS:** In the study population, the accuracy of colposcopy to establish the diagnosis for patients referred by ASC-H cytology was 92%, and the most relevant colposcopic finding regarding the presence of CIN 2 or more was the acetowhite density.

Key Words: Colposcopy and Cervical Cancer

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1- INTEGRAÇÃO VIRAL PELO HPV	19
FIGURA 2- TAXA DE MORTALIDADE AJUSTADA PELA POPULAÇÃO MUNDIAL POR CÂNCER DE COLO DO ÚTERO. BRASIL, 1983 a 2013	27
FIGURA 3 -TIPOS DE ZT E DE EZT	32
FIGURA 4 - APARÊNCIA COLPOSCÓPICA DO COLO NORMAL.....	33
FIGURA 5- APARÊNCIA COLPOSCÓPICA DE UMA LSIL	34
FIGURA 6- APARÊNCIA COLPOSCÓPICA DE UMA HSIL	35
FIGURA 7- VISÃO COLPOSCÓPICA DE UM MOSAICO GROSSEIRO COM E SEM USO DO FILTRO VERDE	37
FIGURA 8- APARÊNCIA COLPOSCÓPICA DE UMA LESÃO INVASORA EXIBINDO VASOS ATÍPICOS	37
FIGURA 9- METODOLOGIA DE REVISÃO DE LÂMINAS E SELEÇÃO DA AMOSTRA	51
FIGURA 10 - PROCESSO DE SELEÇÃO DA AMOSTRA.....	54
FIGURA 11 - IMPRESSÃO COLPOSCÓPICA E DESFECHO CLÍNICO	58

LISTA DE TABELAS

TABELA 1- TERMINOLOGIA COLPOSCÓPICA DO COLO UTERINO.....	41
TABELA 2- CONCORDÂNCIA INTEROBSERVADOR DA CITOLOGIA.....	55
TABELA 3 - VARIÁVEIS SOCIODEMOGRÁFICAS	56
TABELA 4- DISTRIBUIÇÃO DAS VARIÁVEIS DESCRITIVAS: ACHADOS COLPOSCÓPICOS.....	57
TABELA 5- ANÁLISE UNIVARIADA CATEGÓRICA DOS ACHADOS COLPOSCÓPICOS.....	60
TABELA 6- ANÁLISE UNIVARIADA DAS VARIÁVEIS SOCIODEMOGRÁFICAS CATEGÓRICAS	62
TABELA 7- DESEMPENHO DA COLPOSCOPIA	62

LISTA DE SIGLAS

AGUS-	Células Glandulares Atípicas de Significado Indeterminado
ALTS -	<i>ASCUS/LSIL Triage Study</i>
ASCUS-	Células Escamosas Atípicas de Significado Indeterminado
ASC-H-	Células Atípicas de Significado Indeterminado Quando Não se Pode Afastar Lesão Intraepitelial de Alto Grau
CONITEC-	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS
EAB-	Epitélio Acetobranco
EZT-	Exerese da Zona de Transformação
HC-	Hospital de Clínicas
HIV-	Vírus da Imunodeficiência Humana
HLA	<i>Human Leukocyte Antigen</i>
HPV-	<i>Human Papillomavirus</i>
HSIL-	Lesão Intraepitelial de Alto Grau/ <i>High Grade Squamous Intraepithelial Lesion</i>
HSV-	Herpes Simplex Vírus
IARC-	<i>International Agency for Research on Cancer</i>
IC-	Intervalo de Confiança
ICESCC-	<i>The International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer</i>
IFPCPC-	Federação Internacional de Patologia do Trato genital Inferior e Colposcopia
INCA-	Instituto Nacional de Câncer

IST-	Infecção Sexualmente Transmissível
JEC-	Junção Escamocolumnar
LAST-	<i>The Lower Anogenital Squamous Terminology Standardization Project for HPV Associated Lesions</i>
LSIL-	Lesão Intraepitelial de Baixo Grau / <i>Low Grade Squamous Intraepithelial Lesion</i>
NIC-	Neoplasia Intraepitelial Cervical
NIH-	<i>National Institute of Health</i>
NTCC-	<i>New Technologies for Cervical Screening</i>
OR-	<i>Odds Ratio</i>
RR-	Risco Relativo
SUS-	Sistema Unico de Saúde
TARV-	Terapia Antirretroviral
UFPR-	Universidade Federal do Paraná
VPP-	Valor Preditivo Positivo.
VPN-	Valor Preditivo Negativo
ZT-	Zona de Transformação

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	15
2. OBJETIVOS.....	17
2.1. OBJETIVO GERAL	17
2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	17
3. REVISÃO DA LITERATURA	18
3.1. HISTÓRIA NATURAL DA INFECÇÃO PELO HPV E O CÂNCER DE COLO DE ÚTERO.....	18
3.2. FATORES DE RISCO PARA O CÂNCER DE COLO DE ÚTERO.	22
3.3. O DIAGNÓSTICO DAS LESÕES PRECURSORAS DO CÂNCER DE COLO DE ÚTERO.....	25
3.3.1. Citologia Oncótica	25
3.3.2. A Categoria ASC-H	27
3.3.3. Colposcopia.....	31
3.3.3.1. Índices colposcópicos.....	38
3.3.3.2. Nomenclatura colposcópica	39
3.3.3.3. Acurácia da colposcopia	42
3.3.3.4. Biópsias colpodirigidas.....	46
4. MATERIAIS E MÉTODOS	50
4.1. ASPECTOS ÉTICOS.....	50
4.2. CONSTITUIÇÃO DA AMOSTRA.....	50
4.3. PROCEDIMENTOS DO ESTUDO	50
4.3.1. Revisão das lâminas de citologia oncótica	50
4.3.2. Revisão dos prontuários.....	51
4.4 DESFECHO CLÍNICO	52
4.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA	52
5. RESULTADOS	54

6. DISCUSSÃO.....	63
6.1. PONTOS POSITIVOS.....	69
6.2. PONTOS NEGATIVOS.....	69
7. CONCLUSÕES.....	71
REFERÊNCIAS.....	72

1. INTRODUÇÃO

O carcinoma de colo de útero é a terceira neoplasia que mais frequentemente acomete a mulher brasileira, são esperados 15.590 novos casos ao ano e cerca de 5.160 óbitos foram registrados em 2011. A história natural desta doença é longa e tem seu início com as formas pré-invasoras as quais são passíveis de abordagens terapêuticas conservadoras com uma taxa de cura em torno de 97% (BRASIL. Ministério da Saúde, 2016).

As principais ferramentas para o diagnóstico das lesões intraepiteliais são a citologia e a colposcopia. Na presença de achados colposcópicos suspeitos, a biópsia colpodirigida pode ser utilizada com o intuito de esclarecer o achado colposcópico ou não. Quando os resultados desses exames apontam de forma precisa a presença de Lesão Intraepitelial de Alto Grau (HSIL) o tratamento cirúrgico mais adequado é recomendado enquanto tratamentos desnecessários são evitados.

A classe citológica Células Atípicas de Significado Indeterminado Quando Não se Pode Afastar Lesão Intraepitelial de Alto Grau (ASC-H) foi criada em 2001, quando a categoria de atipias de células escamosas passou a ser dividida em ASC-US (possivelmente não neoplásicas) e ASC-H (quando lesão intraepitelial de alto grau não pode ser afastada). Para a categoria ASC-H os protocolos mundiais recomendam a referência imediata a colposcopia, e frente a achados colposcópicos a biópsia colpodirigida está indicada (BRASIL. Ministério da Saúde, 2016; MASSAD et al. 2013).

Sabe-se que a prevalência de Lesão Intraepitelial de Alto Grau (HSIL) na categoria ASC-H é de 12,2 a 68% e que o exame colposcópico é a peça fundamental para o correto diagnóstico deste achado citológico (BRASIL. Ministério da Saúde, 2016).

Mitchell et al. (1996) apontam a sensibilidade da colposcopia com uma variabilidade entre 64 e 99%. Essa ampla margem pode estar associada a fatores inerentes da população de estudo, mas também podem ser relacionadas a experiência e formação do examinador, já que podem influenciar diretamente sua

capacidade de corretamente identificar as lesões precursoras do câncer de colo de útero (BIFULCO et al., 2015).

O presente estudo pretende avaliar a suficiência do exame colposcópico, executado por um examinador com mais de 30 anos de atuação na área, em realizar o correto diagnóstico em uma população de mulheres referenciadas à colposcopia por resultado citológico ASC-H. Este é o primeiro trabalho na literatura a avaliar a colposcopia em casos de ASC-H considerando a influência de fatores sociodemográficos de risco, bem como dos achados colposcópicos que individualmente levaram a formação da impressão colposcópica. O conhecimento desses fatores pode fundamentar a seleção de casos para o uso da abordagem “ver e tratar” na categoria ASC-H nas situações em que o risco para HSIL é muito elevado. Além disso, pode auxiliar na identificação e prevenção de fatores associados ao sobretratamento das lesões precursoras do câncer de colo de útero.

2. OBJETIVOS

2.1.OBJETIVO GERAL

Analisar a acurácia dos achados colposcópicos no diagnóstico das mulheres com células atípicas de significado indeterminado, quando não se pode excluir lesão intraepitelial de alto grau (ASC-H).

2.2.OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Determinar a sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo da colposcopia e seus achados específicos ao correlacioná-los ao desfecho clínico, estabelecido pelos resultados dos achados dos exames histopatológicos bem como do seguimento clínico.

Identificar a interferência de fatores sociodemográficos no desempenho do exame colposcópico, bem como na prevalência de lesão intraepitelial de alto grau ou câncer de colo uterino.

3. REVISÃO DA LITERATURA

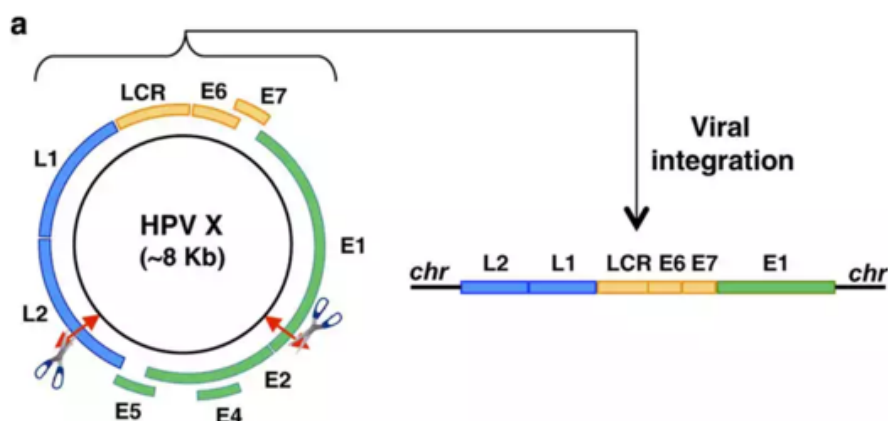
3.1. HISTÓRIA NATURAL DA INFECÇÃO PELO HPV E O CÂNCER DE COLO DE ÚTERO.

O HPV é um vírus DNA da família *Papillomaviridae*, um grupo de vírus oncogênicos que coevoluíram em uma variedade de animais hospedeiros por milhões de anos (DE VILLIERS et al., 2004). Seus gêneros Alpha, Beta e Gama ao infectar as células epiteliais, podem apresentar-se sob as formas clínicas assintomáticas, causar hiperplasias benignas (ex: verrugas) ou levar a lesões precursoras e malignidades (WHEELER, 2008, FARZAN et al., 2013).

Os HPV que infectam o trato genital pertencem ao gênero *Alphapapillomavirus*, cuja árvore filogenética possui mais de 100 tipos identificados, dos quais mais de 40 infectam o trato genital e acometem principalmente as células da camada basal do epitélio escamoso estratificado e células metaplásicas da Zona de Transformação (ZT) (DE VILLIERS et al, 2004).

Durante a infecção as proteínas E6 e E7 do HPV inativam ou interferem em fatores de regulação do ciclo celular do hospedeiro, incluindo pRB e p53. Com a persistência da infecção por HPV e a expressão continuada das proteínas E6 e E7, ocorre a instabilidade genômica do hospedeiro e o surgimento de lesões precursoras e malignas. Ainda não estão bem conhecidos todos os fatores que determinam este desfecho. Sabe-se que na forma episomal do HPV, a proteína E2 atua como reguladora da transcrição de E6 e E7, pois indiretamente interfere na adesão de fatores de transcrição celular inibindo sua transcrição. Conforme resumido na (FIGURA 1), no momento da integração danos aos sítios de integração do genoma ocorrem tanto no hospedeiro quanto no vírus. No DNA viral isso resulta em quebras e deleções envolvendo o gene *E2* no sítio de linearização viral, cuja perda de atividade leva a um aumento da transcrição das proteínas E6 e E7, constituindo assim mais um fator de interferência nos mecanismos de regulação celular (WHEELER, 2008).

FIGURA 1- INTEGRAÇÃO VIRAL PELO HPV



- a) O DNA circular do genoma do HPV contém genes de replicação chamados *early* (E) e *late* (L), eles são necessários para a replicação e formação do capsídeo viral. A Integração e perda do gene supressor E2 pode levar a superexpressão das sequências oncogênicas E6 e E7, bem como a deleções nas sequências de DNA do hospedeiro.

FONTE: Adaptado de Holmes et al. (2016)

Segundo manual publicado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) em 2015, a infecção por HPV é a Infecção Sexualmente Transmissível (IST) mais comum no mundo e o risco estimado de contágio do HPV é de 15 a 25% a cada novo parceiro sexual.

O risco cumulativo de infecção por HPV nos primeiros três anos do início da atividade sexual é de 50%. Ao longo dos anos sua redução ocorre às expensas do *clearence* espontâneo das infecções acumuladas. Infecções por múltiplos tipos de HPV (coinfecções) são comuns e ocorrem em aproximadamente 50% das vezes (FRANCESCHI et al., 2006; WHEELER, 2008).

Após o contato inicial, as infecções causadas pelos mais diferentes tipos de HPV resolvem ou persistem para causar as neoplasias intraepiteliais cervicais de baixo e alto grau, e em alguns casos o câncer de colo de útero (PLUMMER et al., 2007).

Plummer et al. (2007) também mostram de forma consistente que a maioria das infecções por HPV não são mais detectáveis após 1 a 2 anos da observação inicial. Aproximadamente 50% das infecções por HPV em mulheres com citologia normal irá resolver em menos de 1 ano e aproximadamente 90% das infecções com citologia normal ou LSIL resolverão espontaneamente. De fato, a maioria das infecções são assintomáticas e tão transitórias que a maioria das pessoas não faz ideia de que está infectada (BRASIL. Ministério da Saúde, 2016; MOSCICKI et al. 2004; SCHLECHT 2003).

As LSIL nada mais são que a representação citológica da infecção pelo HPV e conforme apresentado, seu *clearance* é o desfecho mais provável, principalmente na população jovem onde, segundo Moscicki et al. (2004), alcança taxas de regressão de até 91% em 36 meses. Por outro lado, considera-se que as HSIL sejam consequências de infecções persistentes que resultam em maior interferência aos mecanismos de regulação celular (WHEELER, 2008). As HSIL estão fortemente relacionadas ao câncer de colo de útero, com risco de 1,44%, demonstrado pela metanálise de Melnikow et al. (1998), de evolução para doença invasora em um intervalo de 24 meses. Este risco chegou a 4% em casos específicos em que o intervalo até o tratamento definitivo foi maior em consequência de perdas e retomadas de seguimento. Dessa forma, o tratamento das HSIL deve constituir o foco de qualquer intervenção que vise diminuir a incidência e a mortalidade por câncer de colo de útero em uma população.

Por outro lado, uma importante consideração quanto ao risco de progressão para doença invasora deve ser feita em relação ao diagnóstico da NIC 2, que atualmente é classificado como HSIL pela última atualização do sistema Bethesda (WAXMAN et al., 2012). Sabendo-se que, a NIC 2 comporta-se como uma entidade altamente heterogênea cuja importância biológica varia grandemente existem grandes limitações em simplesmente unir a NIC 2 à NIC 3 para a elaboração de estratégias de prevenção do câncer de colo uterino. Sabe-se que alguns HPV não oncogênicos podem levar a NIC 2 que não evoluirão para câncer de colo existindo assim, evidências de que a NIC 2 apresenta um risco intermediário à evolução para câncer de colo quando comparado a NIC 3 (MUÑOZ et al., 2006). Uma revisão demonstra que 43% das NIC 2 não tratados regredem na ausência de tratamento, enquanto 35% persistem e 22% poderiam progredir para carcinoma *in situ* ou tornar-se invasivo.

Enquanto a chance de regressão do NIC 3 foi de 32%, persistência de 56% e 14% de progressão (MITCHELL et al., 1996; WHEELER, 2008).

A falta de reprodutibilidade na NIC 2 traz grande dificuldade em estabelecer a sua história natural, isto se deve à falta de concordância em critérios citomorfológicos específicos entre os patologistas. Um exemplo desta pobre concordância interobservador da NIC 2 foi relatada durante o *ASCUS/LSIL Triage Study* (ALTS). Este estudo comparou 3 estratégias de manejo para 5060 mulheres com citologia ASCUS ou LSIL. A primeira estratégia testada foi a referência direta para colposcopia, a segunda foi a triagem com Captura Híbrida tipo 2 para HPV e colposcopia quando esta apresentava resultado positivo, e a terceira foi repetir a citologia em 6 meses. Na população deste estudo, ao realizar a revisão histopatológica de 545 espécimes de biópsias inicialmente diagnosticadas como NIC 2, apenas 43% obtiveram concordância entre os patologistas (CASTLE et al., 2007; UNDERWOOD et al., 2012).

Muitos continuam a debater qual parcela dos diagnósticos NIC 2 seriam em verdade uma representação da infecção aguda pelo HPV com características microscópicas preocupantes apesar das quais iriam inevitavelmente regredir. No entanto, uma proporção significativa das lesões NIC 2 estão associadas a HPV oncogênico e possuem risco de evolução para doença invasora. Por esse motivo, o NIC 2 ainda representa um limite para o qual o tratamento ablativo ou excisional pode ser indicado. (WHEELER, 2008).

Tais tratamentos chegam a dobrar o risco de trabalho de parto prematuro, ruptura de membranas e baixo peso ao nascer (KYRGIU et al., 2006). Por este motivo, a indicação de tratamentos excisionais em mulheres jovens em idade reprodutiva por NIC 2 deve ser ponderada.

Para otimizar essa indicação busca-se identificar biomarcadores que possam prever quais casos de NIC 2 representam os verdadeiros precursores do câncer de colo. Até o momento, o p16ink4a tem se mostrado o marcador mais sensível e específico para esta finalidade, sendo seu uso recomendado pela nomenclatura LAST (*The Lower Anogenital Squamous Terminology Standardization Project for HPV-Associated Lesions*) para auxílio diagnóstico em casos duvidosos. Isso é possível pois a super expressão da p16 faz parte do processo de carcinogênese que ocorre no colo uterino como consequência da atividade do HPV de alto risco, no entanto, ela não

está presente em tecidos normais (DARRAGH et al., 2012; WAXMAN et al., 2012). A identificação concomitante da proteína Ki-67 aumenta a resolução do p16, já que aquela está presente no ciclo celular normal e reflete, para muitas neoplasias, o nível de proliferação dos tumores (WENTZENSEN et al., 2012).

3.2. FATORES DE RISCO PARA O CÂNCER DE COLO DE ÚTERO.

Conforme exposto, a maioria da população vivenciará a infecção por algum tipo de HPV no decorrer de sua vida, no entanto, apenas em algumas poucas esta infecção será capaz de evoluir para formas precursoras ou invasoras. O comportamento biológico da infecção pelo HPV supostamente, sofre influência de vários fatores estabelecidos como fatores de risco para o câncer de colo de útero.

O estudo The International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Câncer (ICESCC) foi designado para estudar os efeitos dos contraceptivos hormonais e outros fatores exógenos no risco de desenvolvimento do câncer de colo de útero. Este estudo apontou que o risco de carcinoma invasor aumentou conforme o número de gestações a termo RR 1.1 (IC95% 1.08-1.12) e de forma inversamente proporcional conforme a idade da primeira gestação RR 1.07 (IC 95% 1.06–1.09 por ano a menos). Os autores sugerem que o mecanismo envolvido para o aumento de risco seria que a gestação aumenta a exposição da JEC à infecção pelo HPV e que além disso fatores hormonais poderiam estar envolvidos, entretanto mais estudos são necessários para definir essas correlações (RAJKUMAR et al., 2006).

No ICESCC o tabagismo se destacou como um importante fator de risco para o câncer de colo de útero, levando a um aumento significativo do risco relativo (RR) para a doença RR 1.6 (IC 95%: 1,48-1,73). Apesar de o risco ter sido menor para ex tabagistas, RR 1.12 (IC 95%: 1,01-1,25), não houve uma linha de tendência que permitisse determinar quanto tempo de suspensão do tabagismo seria necessário para se obter uma redução efetiva desse risco. A carga tabágica também exerceu efeito com RR 1,98 (IC 95%: 1,78-2,21) para fumantes de 15 ou mais cigarros ao dia. O tempo de tabagismo não apresentou influência consistente. Os possíveis mecanismos para o efeito do tabagismo em promover o câncer de colo de útero a sua influência na redução da resposta imunológica aferente cervical (quando interfere na

concentração e migração das células de Langerhans), efeitos sobre o metabolismo de esteroides femininos e lesão genética direta causada pelos carcinógenos do tabaco (CAMPANER et al., 2007, MUÑOZ et al. 2006 e RAJKUMAR et al., 2006)

Nos últimos anos, os anticoncepcionais hormonais têm sido apontados como fatores de risco para o câncer de colo de útero. Esse achado foi confirmado por Smith et al. (2003), em uma revisão sistemática, que demonstrou que o uso de ACOH por 10 anos ou mais dobra o risco de câncer de colo de útero em relação a mulheres que nunca fizeram uso RR 2.2 (IC 95%; 1.9 - 2.4). Os autores sugerem que o risco diminui após cessar o uso, mas ainda se mantém maior para aquelas que pararam há 8 anos ou menos. Poucos dados existem sobre o uso de anticoncepcionais hormonais que contém progesterona isolada, mas aparentemente o aumento do risco é menor para esse tipo de formulação hormonal. O mecanismo sugerido seria de que o estrogênio e a progesterona levariam a potencialização da expressão gênica do HPV no colo mediada pelos receptores de progesterona cervicais e por elementos de resposta hormonal contidos no próprio genoma viral (MUÑOZ et al., 2006; SMITH et al., 2003). Esta evidência foi contemplada em uma recente publicação da *International Agency for Research on Cancer* (IARC) apontando os anticoncepcionais orais como fatores de risco para a carcinogênese no colo (BANK et al., 2006).

O papel específico de outros agentes infecciosos como cofatores para a gênese do câncer de colo de útero vem sendo acessado por alguns estudos. Os agentes mais estudados, para os quais algumas conclusões já foram alcançadas são as infecções por HSV-2, *Chlamydia*, HIV e *Trichomonas*. Um estudo de análise agrupada de cinco estudos caso controle conduzidos pelo IARC, evidenciou que o HSV-2 apresentou OR 2.2 (IC 95% 1,4-3,4) para carcinoma de colo como um todo. Ao individualizar a análise para adenocarcinoma foi encontrado um OR 3,4 (IC 95% 1,5-7,7). Esse mesmo estudo evidenciou que a infecção por *Chlamydia Trachomatis* praticamente dobra a chance de câncer de colo com OR 1,8 (IC 95% 1,2-2,7). O mecanismo sugerido seria pela resposta inflamatória a estas infecções, pois a liberação de radicais livres levaria a instabilidade genética. Existe ainda evidência de que células infectadas pela *Chlamydia Trachomatis* são menos propensas a sofrer o processo de apoptose (SMITH et al., 2004).

A infecção pelo HIV causa imunossupressão, o que favorece a infecção persistente pelo HPV e o acúmulo de infecção por múltiplos tipos virais que não

sofreram *clearence*, o risco aumenta na proporção da queda dos níveis de CD4. O aumento da contagem de CD4 causado pela instituição da TARV não corresponde, na mesma proporção, a um aumento da resposta imunológica específica ao HPV. Acredita-se que um dos mecanismos seja que as alterações celulares induzidas pelo HPV, por causarem a perda do controle da divisão celular, as tornem não suscetíveis a resposta imunológica pelos antígenos do HPV (PALEFSKY e HOLLY, 2003).

Uma revisão sistemática da literatura levantou evidências epidemiológicas para um possível papel da dieta e nutrição no risco de persistência viral do HPV e a neoplasia de colo. A revisão dividiu a evidência científica em 4 níveis: Convincente, provável, possível e insuficiente. No entanto, nenhum dos fatores dietéticos e nutricionais foram classificados como convincentes ou prováveis. Havendo apenas uma possível influência protetora para dietas ricas em frutas, vegetais, vitaminas C e, beta e alfa carotenos, licopeno, luteína/*zeaxanthin* e *cryptoxantina*, dando certo suporte para a evidência de que nutrientes antioxidantes desempenhem um efeito protetivo na carcinogênese cervical uterina (GARCIA-CLOSAS et al., 2005).

Assim sendo, considera-se como fatores estabelecidos para o risco de câncer de colo de útero: tabagismo, uso de anticoncepcional oral por longos períodos, coinfeção por HIV e multiparidade. O mesmo autor considera como fatores prováveis: coinfeção pelo HSV-2 e *Chlamydia Trachomatis*, imunossupressão. Enquanto o alto consumo de frutas e vegetais exerceriam um provável efeito protetor (MUÑOZ et al., 2006; GARCIA-CLOSAS et al. 2005).

Fatores genéticos e imunológicos do hospedeiro como genes HLA classe 1 e 2 e fatores virais, como variantes de HPV carga viral e integração viral aparentemente são importantes para determinar o risco de doença cervical, entretanto maiores estudos são necessários para esclarecer os papéis específicos desses fatores (WHEELER, 2008).

O conhecimento sobre o papel dos fatores de risco para o câncer de colo de útero, já tem levado a otimizações na determinação da população alvo e periodicidade necessária para o rastreamento da doença.

3.3. O DIAGNÓSTICO DAS LESÕES PRECURSORAS DO CÂNCER DE COLO DE ÚTERO

Pela sua longa história natural e seu início em lesões precursoras, o câncer de colo de útero se apresenta como uma das poucas patologias invasoras cuja prevenção se baseia no diagnóstico e tratamento de lesões precursoras.

Para isso, basicamente três ferramentas são utilizadas, inicialmente a citologia oncológica como rastreio primário, uma vez havendo alteração neste exame as pacientes são encaminhadas para colposcopia e biópsia colpodirigida, estas duas últimas possuem a função de estabelecer o diagnóstico histopatológico e de direcionar para o tratamento adequado.

3.3.1. Citologia Oncológica

O conceito de rastreio com citologia cervical foi introduzido em 1927 por um citologista romeno chamado Aureli Babes, entretanto seu trabalho recebeu pouca publicidade. Em 1928 Papanicolaou, publicou seu primeiro trabalho no assunto e, assim como ocorreu com Babes, seu trabalho inicial também recebeu pouca atenção. Apenas em 1943 a citologia do esfregaço cervical tornou-se amplamente aceita como rastreio do câncer de colo do útero na América do Norte, quando o trabalho de Papanicolaou foi publicado em associação com o ginecologista nova iorquino Herbert F. Traut (CHANTZANTONIOU, 2014; HOLCOMB e RUNOWICZ, 2005; PAPANICOLAOU, 1954).

O sucesso dessa estratégia em reduzir a incidência e mortalidade por câncer de colo de útero foi reportada por estudos subsequentes de caso controle e estudos de comparações de incidência e mortalidade pela doença nas regiões que adotaram o rastreio. Um dos primeiros e melhores exemplos foi o programa de rastreio na Columbia Britânica, Canadá, introduzido em 1950. O programa foi bem apoiado alcançando aproximadamente 85% de cobertura entre as mulheres elegíveis. Durante os 30 anos seguintes a incidência de carcinoma invasor caiu 78% e a mortalidade pela doença 72% (ANDERSON et al., 1988). De forma similar Adami e colaboradores se propuseram a comparar a sobrevivência ao câncer de colo na Suécia entre 1960 e 1984. O rastreio populacional foi introduzido na Suécia em 1964, os autores encontraram uma melhora substancial no prognóstico em mulheres mais novas que

50 anos, entretanto pouca melhora foi observada na população de mulheres mais velhas pois justamente nesta faixa etária o rastreio foi menos prevalente (HOLCOMB e RUNOWICZ, 2005). Demonstrando assim, a importância da adesão e periodicidade de todas as faixas etárias para sucesso dos programas de rastreio do câncer de colo de útero.

Esse sucesso também depende da confiabilidade do exame citológico já que, não se trata de um exame livre de falhas. As principais razões apontadas para os falso-negativos citológicos são a baixa qualidade das amostras e erros de interpretação (RAMA et al., 2008). O resultado falso-negativo em um teste de rastreamento é mais preocupante que o falso-positivo, já que as mulheres falso-negativas poderão ser perdidas e permanecerão com risco de desenvolvimento de doença invasora.

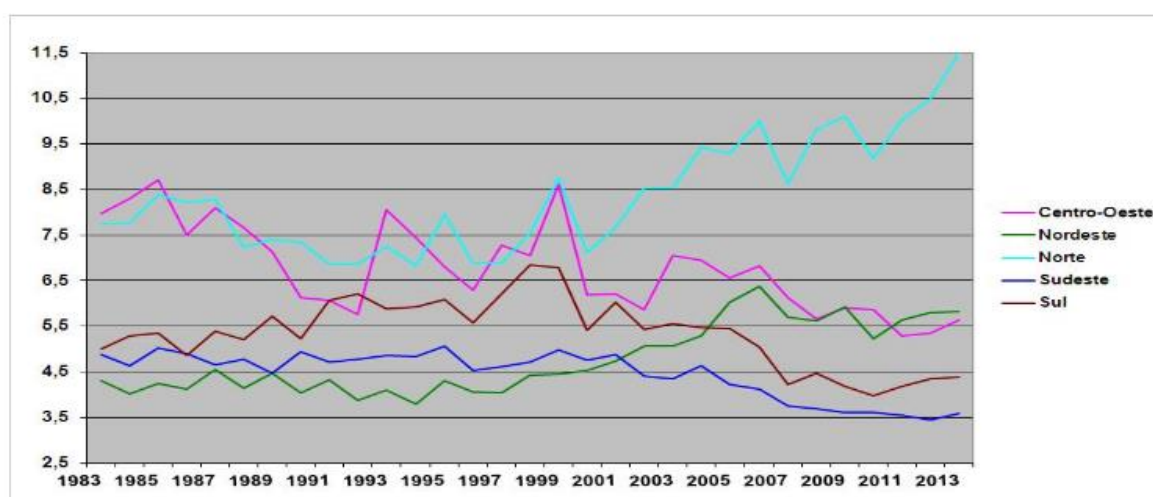
Apesar da alta especificidade da citologia cervical para HSIL ou câncer, sua sensibilidade possui valores médios de apenas 47% a 58% (RAMA et al., 2008). Assim sendo, apesar de ser o exame primordial dos programas de rastreio do câncer de colo de útero, a citologia oncológica de certa forma padece pela falta de acurácia, fazendo-se necessários os programas de controle de qualidade como ferramenta de controle dessas questões.

No Brasil o controle do câncer do colo do útero tem seu ponto de partida em iniciativas pioneiras de profissionais que trouxeram para nosso meio a citologia e a colposcopia, a partir dos anos 1940. O Presidente Juscelino Kubitschek patrocinou a construção, em 1956, do Centro de Pesquisas Luíza Gomes de Lemos, da Fundação das Pioneiras Sociais, no Rio de Janeiro para atender casos de câncer de mama e aparelho genital feminino, e que tinha Arthur Campos da Paz em sua direção. Esta, possivelmente, foi a primeira iniciativa de dimensão institucional direcionada para o controle do câncer do colo do útero em nosso país. Desde então vários outros programas com assistência regional foram criados, no entanto, apenas entre 1972 e 1975, o Ministério da Saúde, através de sua recém instituída Divisão Nacional de Câncer, desenvolveu e implementou a primeira ação com âmbito nacional, o Programa Nacional de Controle do Câncer, que se destinava a enfrentar o câncer em geral, mas que deu destaque ao rastreamento do câncer de colo do útero. Em 1988 com a criação do Sistema Único de Saúde (SUS) o INCA (Instituto Nacional de Câncer) passou a ser o órgão responsável pela formulação da política nacional de

prevenção e controle do câncer. Esse instituto atua no desenvolvimento e aprimoramento de ações cujo objetivo é reduzir a incidência e mortalidade pelo câncer de colo de útero, principalmente através da melhora na cobertura e qualidade do programa de rastreamento (BRASIL. Ministério da Saúde, 2016).

Desde a implantação dos primeiros programas nota-se uma certa redução da mortalidade por câncer de colo de útero em todas as regiões do Brasil, sendo as exceções encontradas na Região Norte e Nordeste, onde o aumento dos registros de mortalidade por essa doença segue crescente (FIGURA 2). Este aumento está possivelmente relacionado a baixa adesão ao rastreamento identificado nestas regiões (BRASIL. Instituto Nacional de Câncer, 2014).

FIGURA 2- TAXA DE MORTALIDADE AJUSTADA PELA POPULAÇÃO MUNDIAL POR CÂNCER DE COLO DO ÚTERO. BRASIL, 1983 a 2013



*Taxa por 100 mil mulheres

FONTE: BRASIL. Instituto Nacional de Câncer, (2014)

Apesar das várias iniciativas e programas percebe-se que a prevenção do câncer de colo de útero no Brasil constitui um desafio até os dias atuais. Por tratar-se de um rastreamento oportunístico alcança taxas de cobertura e periodicidade aquém do necessário para levar a maiores reduções na mortalidade e incidência da doença.

3.3.2. A Categoria ASC-H

A nomenclatura Introduzida por Papanicolaou em 1940 classificava as células esfoliadas cervicais em 5 grupos: classe 1; benigna, classe 2; atípica, mas não neoplásica, classe 3; suspeitas de neoplasia, classe 4; altamente sugestivas e classe

5; sugestiva de malignidade. Por mais de 50 anos muitas mudanças na terminologia usada para descrever as alterações citológicas e a falta de uniformidade foram fonte de confusão para os clínicos (PAPANICOLAOU, 1954).

O termo displasia foi introduzido por Reagan e Hamonic em 1953 para descrever a proliferação de células anormais à citologia que superficialmente se assemelhavam ao epitélio basal, mas também demonstravam atipia nuclear, perda de polaridade e aumento da razão núcleo citoplasma. Essas alterações foram divididas em displasia leve moderada e severa dependendo da extensão de epitélio envolvido (REAGAN et al., 1953).

Nos anos seguintes, uma série de estudos envolvendo o seguimento de pacientes com displasia sugeriam que, as alterações displásicas comportavam-se como um contínuo entre a displasia moderada e o carcinoma *in situ* e que existia uma relação direta entre o grau de gravidade histológica e o risco de progressão para formas mais graves de displasia e carcinoma invasor. Como resultado deste conceito Richart introduziu o termo neoplasia intraepitelial cervical, (NIC) subdividindo em NIC 1, 2 e 3, correspondentes as displasias, leve moderada e grave respectivamente reforçando assim o conceito de um contínuo de alterações neoplásicas. Em 1988 em uma tentativa de padronizar os laudos citológicos anormais, o *National Institute of Health* (NIH) adotou um sistema de laudos comumente conhecido como Sistema Bethesda. Nessa mesma versão, o Sistema Bethesda, introduziu a categoria Células Escamosas Atípicas de Significado Indeterminado (ASCUS) a ser utilizada para as anomalias celulares que não preenchiam as condições diagnósticas dos fenômenos reacionais neoplásicos (HOLCOMB e RUNOWICZ, 2005).

Esse sistema foi modificado em 1991 e em 2001, nesta última modificação, reconhecendo que a maioria das lesões cervicais regredem ou se mantêm estáveis por longos períodos de tempo, o Sistema Bethesda optou por adotar o termo: lesão intraepitelial escamosa/*squamous intraepithelial lesion* (SIL), no lugar de NIC. Além disso, na modificação de 2001 o Sistema Bethesda propôs uma divisão para a categoria ASCUS, subdividindo-a em ASC-US e ASC-H (HOLCOMB; RUNOWICZ, 2005).

Os critérios citomorfológicos para diagnosticar um esfregaço como ASC-H são determinados quando as anomalias celulares se assemelham às encontradas em

lesões de alto grau, entretanto, não preenchem todos os critérios para este diagnóstico. Assim sendo, trata-se de uma categoria bastante heterogênea e subjetiva em seus aspectos citomorfológicos.

A grande heterogeneidade e a subjetividade de sua definição levam a inerente pobre reprodutibilidade do resultado ASC-H. Confortini et al. (2016), ao revisar aproximadamente 31.000 lâminas citológicas encontraram um índice *kappa* específico de apenas 0,38 na categoria ASC-H, revelando ser esta a categoria com pior concordância interobservador dentre todos os resultados citológicos

Com o objetivo de melhor compreender essa heterogeneidade, Chivukula e Shidham (2006) avaliaram retrospectivamente 161 lâminas laudadas como ASC-H e perceberam 6 diferentes padrões citomorfológicos nelas, são eles: hiperplasia microglandular, reparativo, atrofia, indeterminado, paraceratose cianofílica atípica e HSIL. Estes padrões demonstram o quanto um esfregaço ASC-H não somente pode estar correlacionado a HSIL, mas também pode corresponder a aspectos reacionais e hormonais.

Sabe-se que muitas alterações epiteliais relacionadas a atrofia, como células parabasais com alterações reacionais, pseudoparaceratoses e metaplasia reacional, podem levar a um erro de interpretação do esfregaço citológico. Isso já era apontado antes de 2001 (quando a categoria ASC ainda não havia sido dividida em ASC-US e ASC-H) quando estudos consistentemente já demonstravam uma menor taxa de detecção de displasia no seguimento e nas biópsias de mulheres com diagnóstico citológico ASC-US na pós menopausa (ABATI e JAFFURS, 1998; READER al., 1999). Estudos que estratificaram as pacientes por idade também demonstraram uma menor prevalência de HSIL em mulheres mais velhas (LOURO et al., 2003; PATTON et al., 2008; SAAD et al., 2006).

Aparentemente, a deficiência estrogênica nas mulheres pós menopausa leva a mimetismos que lembram HSIL, fazendo do diagnóstico ASC-H em mulheres com mais idade estatisticamente menos confiável e com valor preditivo positivo (VPP) menor em comparação ao mesmo resultado quando obtido de mulheres no menacme (SAAD et al., 2006). Dessa forma, a proporção de mulheres pós menopausa e a idade média da população de estudo, constitui outro fator que pode influenciar diretamente na prevalência do diagnóstico HSIL em mulheres com citologia ASC-H.

Assim sendo, é esperado que a prevalência de HSIL sofra algum efeito em detrimento dos fatores demográficos encontrados nos sujeitos de estudo. Dessa forma, a prevalência de HSIL diagnosticada em pacientes com resultado citológico ASCH é bastante variada referida entre 12,2% e 68% pela literatura (BRASIL. Ministério da Saúde, 2016).

Apesar de qualquer outro fator, a prevalência de HSIL é maior na categoria ASC-H em comparação a encontrada na categoria ASC-US e isso permitiu a otimização das condutas frente a esses resultados, provando como efetiva a diferenciação da categoria ASC em ASC-US e ASC-H adotada pelo Sistema Bethesda em 2001 (LOURO et al., 2003; SELVAGGI, 2003).

No Brasil, a validade dessa diferenciação foi comprovada por Cytryn et al. (2009), que observou que em pacientes com citologia ASC-H a prevalência de HSIL era de 19,3% justificando seu encaminhamento imediato a colposcopia, ao passo que aquelas com citologia ASCUS obtiveram diagnóstico final de HSIL em apenas 1,8% das vezes, dando embasamento a conduta atualmente adotada de repetição da citologia para este resultado.

Da mesma forma, a prevalência de HPV de alto risco acompanha a diferenciação citológica, ASC-US e ASC-H sendo mais comum na categoria ASC-H encontrado em 74 a 88% das pacientes, enquanto na categoria ASC-US é 40 a 51% (CYTRYN et al., 2009).

No Brasil, em 2009, apenas 0,2% de todos os resultados citológicos foram ASC-H o que representou 7% de todas as citologias alteradas (BRASIL. Ministério da Saúde, 2016). Essa relativa raridade deste resultado citológico faz com que estudos envolvendo essa categoria geralmente sejam constituídos por amostras pequenas.

Assim sendo, o ASC-H é considerado a HSIL duvidosa a citologia e um produto da infecção pelo HPV. Apesar da influência de fatores demográficos, a prevalência de HSIL ou de lesões invasoras é bastante alta nesta categoria. Essa constatação embasa a recomendação atual das Diretrizes Brasileiras de Rastreamento do Câncer do Colo do Útero de que todas as pacientes cujas citologias apresentarem o resultado ASC-H deverão ser imediatamente encaminhadas para estudo colposcópico e biópsia quando necessária (BRASIL. Ministério da Saúde, 2016).

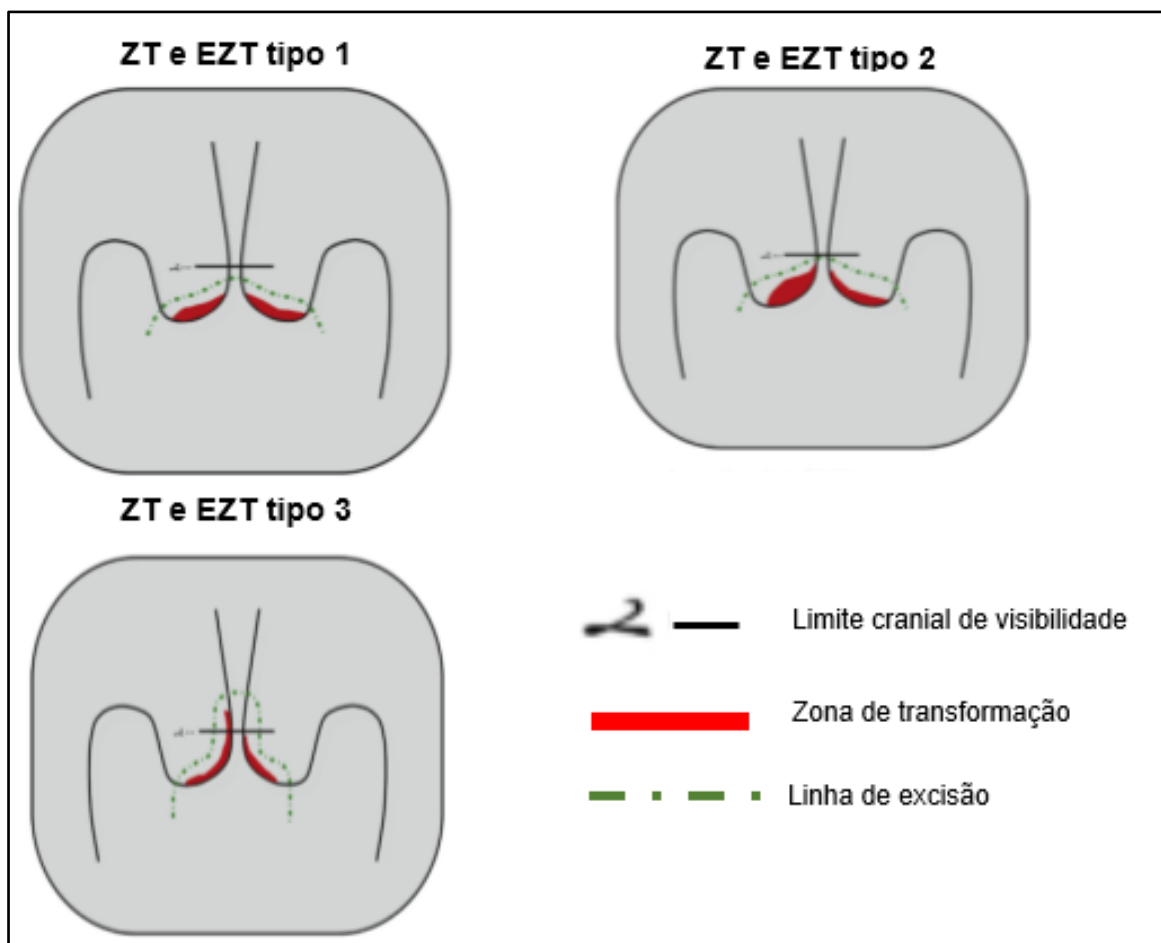
3.3.3. Colposcopia

O sucesso dos programas de rastreio do câncer de colo de útero em reduzir a mortalidade pela doença não está relacionado ao rastreio em si, mas sim ao tratamento adequado dado àquelas mulheres cujo rastreio foi positivo com risco significativo de desenvolver a doença. No entanto, a maioria das mulheres com rastreio citológico positivo possui um risco muito pequeno de desenvolver câncer de colo de útero. A avaliação colposcópica é a chave para diagnosticar as pacientes com maior risco de progressão para doença invasora e determinar assim, a melhor conduta para as mulheres adultas cujo exame de rastreio foi positivo. Além disso, a colposcopia quando adequadamente realizada é capaz de reduzir os riscos de tratamento inadequado (TATTI et al., 2013).

A ZT é definida como a região de epitélio escamoso com elementos glandulares (orifícios ou cistos), resultantes de processo fisiológico de substituição do epitélio glandular evertido por epitélio escamoso, denominado metaplasia escamosa. Anatomicamente a ZT está localizada entre a junção escamocolumnar (JEC) e a junção escamocolumnar original, identificada pelo último cisto de Naboth ou orifício glandular aberto (BRASIL. Ministério da Saúde, 2016). É justamente na ZT, porém não exclusivamente nela, que as principais lesões causadas pelo HPV surgem, por este motivo, a visualização da JEC é tida como um critério de qualidade do exame colposcópico (SANKARANARAYANAN; SELLORS, 2003).

A ZT é dividida em tipos 1, 2 e 3 conforme a visualização da JEC. O Tipo 1 é definido quando a JEC se encontra totalmente ectocervical, o Tipo 2 quando possui componente endocervical, no entanto é completamente visível e no tipo 3 não é totalmente visualizada. O tipo de ZT direciona o tipo de Exérese da Zona de Transformação (EZT) que deve ser realizada (FIGURA 3) (TATTI et al., 2013).

FIGURA 3 -TIPOS DE ZT E DE EZT



FONTE: Adaptado de Tatti et al. (2013)

A aparência colposcópica do epitélio normal (FIGURA 4) é relativamente translúcida e permite a luz incidente a refletir no estroma subjacente, desse modo, ele exibe uma coloração rósea por conta da rica vascularização do colo. Quando o ácido acético é aplicado em um epitélio normal, a penetração dele pelas células esparsamente nucleadas da superfície leva a pouca precipitação. E apesar das células basais e parabasais conterem mais proteína nuclear, isso não é suficiente para obscurecer o estroma subjacente e sua rede de vasos sanguíneos. Assim, o epitélio escamoso normal mantém sua coloração rósea mesmo após aplicação de ácido acético (SANKARANARAYANAN; SELLORS, 2003; TATTI et al. 2013).

FIGURA 4 - APARÊNCIA COLPOSCÓPICA DO COLO NORMAL



FONTE: O Autor (2016)

Entretanto, em epitélios com alterações consistentes com neoplasia intraepitelial escamosa, a camada epitelial é espessada, possui uma configuração superficial irregular e contém células com grande relação núcleo citoplasma e maior densidade nuclear. As proteínas nucleares precipitadas das células neoplásicas obscurecem a visão dos vasos subjacentes do estroma, e consequentemente o epitélio acetobranco (EAB) é visto. Essas mudanças são evidenciadas pela adição de ácido acético de 3 a 5% que aparentemente leva a coagulação reversível das citoqueratinas epiteliais e estromais. Nas LSIL, as alterações celulares acometem apenas a camada basal do epitélio fazendo com que o efeito de acetorreação seja tênue e demore mais para aparecer. Por vezes aparecem em áreas satélites (destacadas da JEC) e com bordos geográficos. As LSIL revelam acetobranqueamento menos denso geralmente confinado a ZT, são menos extensos e menos complexos. (FIGURA 5). Por outro lado, quando uma HSIL está presente as alterações celulares acometem todas as camadas do epitélio fazendo da acetorreação um fenômeno mais denso e com tempo de aparecimento mais rápido. As HSIL apresentam margens demarcadas e regulares por vezes com relevo, apresentam acetobranqueamento denso mais extenso e complexo. Desse modo, a intensidade do acetobranqueamento torna-se diretamente proporcional à gravidade da lesão intraepitelial sendo mais pronunciado na HSIL e no câncer de colo uterino (SANKARANARAYANAN; SELLORS, 2003).

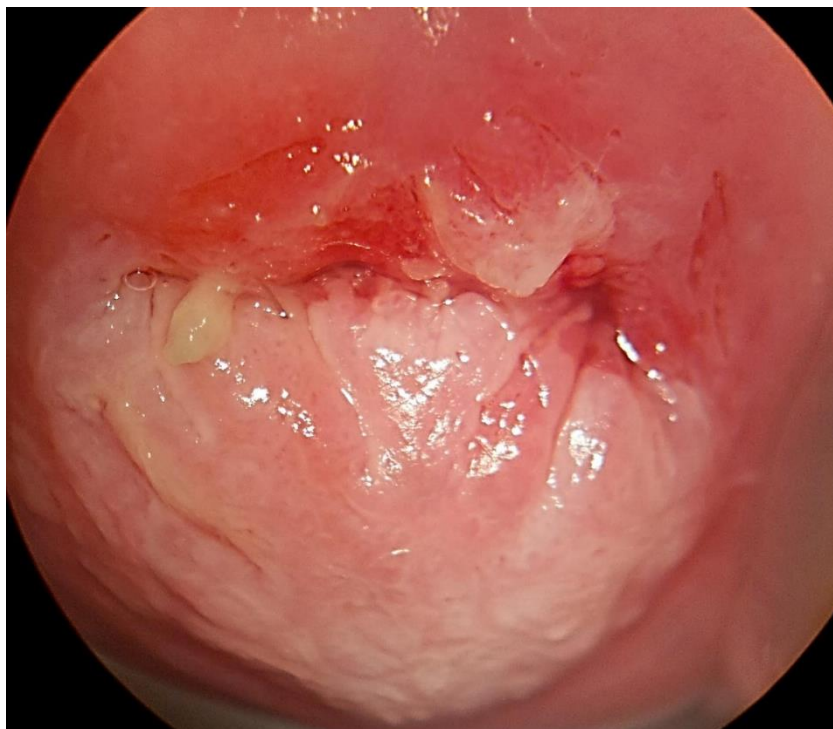
FIGURA 5- APARÊNCIA COLPOSCÓPICA DE UMA LSIL



FONTE: O Autor (2016)

Conforme a lesão se torna mais grave ela tende a deixar a superfície menos suave e menos refletiva à luz em comparação ao epitélio normal, a superfície pode tornar-se irregular e elevada. A linha que demarca o epitélio normal do anormal é incisiva e bem delineada. (FIGURA 6) A visualização de mais de um bordo dentro da mesma área de acetobranqueamento (lesão dentro da lesão) é um importante indicador de HSIL constituindo a chamada margem interna. As aberturas glandulares podem exibir halos densos e elevados chamados orifícios glandulares cornificados, diferentes dos halos finos e tênues geralmente vistos em torno dos orifícios glandulares abertos normais (SANKARANARAYANAN; SELLORS, 2003).

FIGURA 6- APARÊNCIA COLPOSCÓPICA DE UMA HSIL



FONTE: O autor (2016)

Por outro lado, o aspecto acetobranco não é exclusivo das lesões intraepiteliais, ele é também visto em outras situações quando há uma maior quantidade de proteína nuclear, por exemplo, na metaplasia escamosa imatura, na zona de transformação congênita, no epitélio em regeneração (associado à inflamação) e na leucoplasia (hiperqueratose) (SANKARANARAYANAN; SELLORS, 2003).

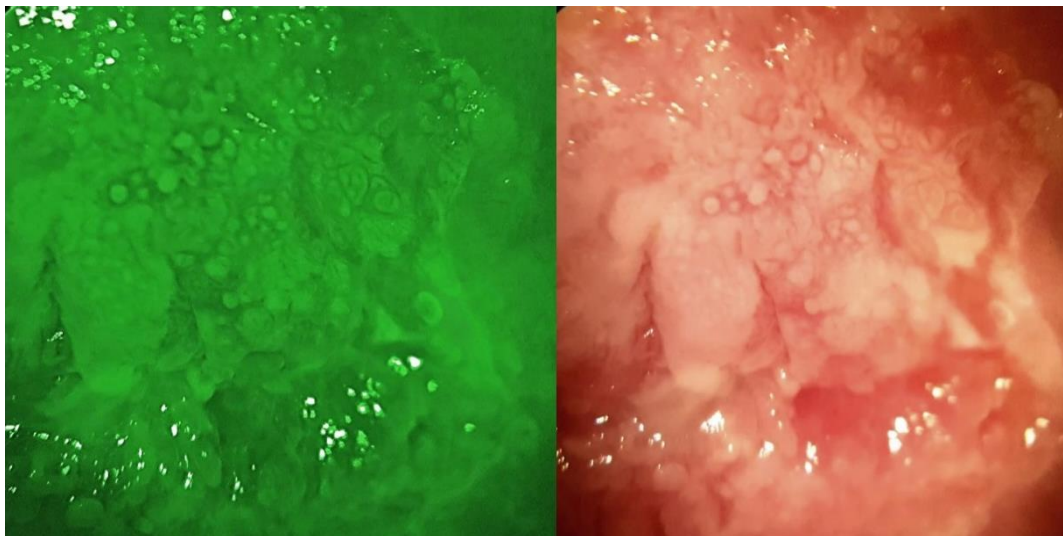
O efeito de acetobranqueamento no colo é espontaneamente e lentamente revertido a medida que o ácido é tamponado e as proteínas nucleares não permanecem por mais tempo precipitadas. O efeito geralmente desaparece dentro de 1 minuto e uma nova aplicação de ácido acético pode ser necessária.

A visualização dos padrões vasculares requer a utilização do filtro verde, e por vezes maiores magnificações (FIGURA 7) e (FIGURA 8). As anormalidades de interesse são: pontilhados, mosaicos, e vasos atípicos.

Os capilares aferentes e eferentes contidos nos vilos do epitélio colunar tornam-se comprimidos durante o processo de metaplasia escamosa normal e não são incorporados pelo epitélio escamoso recentemente formado. Ao invés disso, eles formam uma rede fina abaixo da membrana basal. Quando uma lesão intraepitelial se

desenvolve como resultado da infecção pelo HPV, o processo de metaplasia atípica pode incorporar e aprisionar os sistemas capilares aferentes e eferentes dentro do epitélio displásico, várias papilas estromais alongadas e uma camada fina de epitélio podem permanecer no topo dessa vascularização. Isso forma a base do pontilhado e do mosaico. A porção terminal desses vasos na papila estromal abaixo do epitélio fino se apresentam como pontilhados vistos pela visão panorâmica do colposcópico. Internamente os vasos estromais que conectam as papilas correm em paralelo a superfície do epitélio, são observadas colposcopicamente como uma área semelhante a um pavimento chamado padrão mosaico (FIGURA 7). Nas áreas de mosaico, o epitélio se apresenta como blocos poligonais. O pontilhado e o mosaico tendem a se apresentar como finos ou grosseiros conforme o calibre dos vasos. As alterações grosseiras tendem a estar associadas a graus mais severos de anormalidade. O pontilhado fino está correlacionado a alças capilares que quando vistas de cima se apresentam com pequeno calibre e posicionadas próximas umas das outras como um pontilhado delicado. Mosaico fino é uma rede de vasos de baixo calibre que se apresentam próximos uns dos outros como um padrão de mosaico quando vistas pelo colposcópico (FIGURA 5). O mosaico e o pontilhado finos estão geralmente associados a LSIL. O pontilhado e o mosaico grosseiros são formados por vasos de maior calibre e com maior distância intercapilar, ocorrem em lesões de maior gravidade como HSIL e carcinoma de colo (FIGURA 7). Algumas vezes pode ocorrer uma sobreposição dos dois padrões no qual no centro de cada mosaico existe um pontilhado esse padrão é chamado de mosaico umbilicado (SANKARANRAYANAN; SELLORS, 2003).

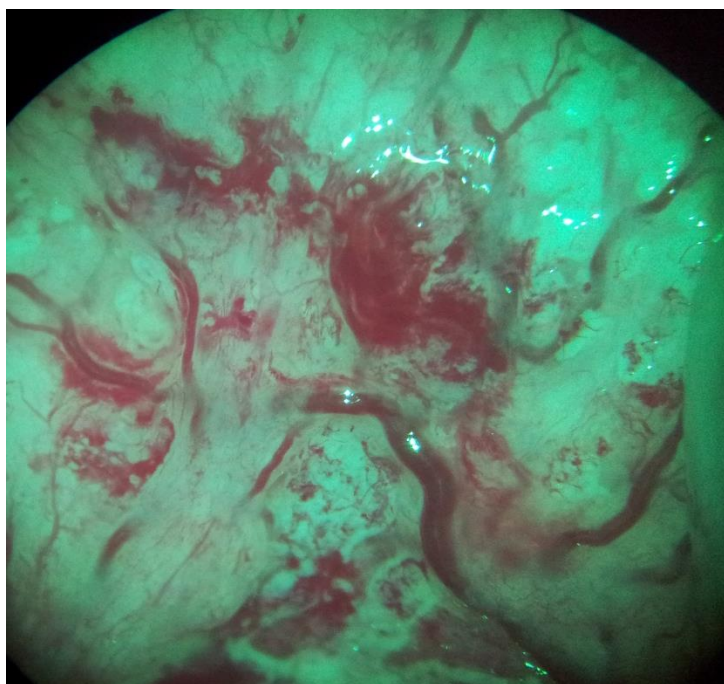
FIGURA 7- VISÃO COLPOSCÓPICA DE UM MOSAICO GROSSEIRO COM E SEM USO DO FILTRO VERDE



FONTE: O Autor (2016)

Os denominados vasos atípicos são caracterizados por vasos calibrosos visualizados do início ao fim com calibre semelhante, exibem padrões como em grampo, saca-rolhas, raiz, entre outros e estão associados aos estágios iniciais da doença invasora (FIGURA 8) (SANKARANARAYANAN; SELLORS, 2003).

FIGURA 8- APARÊNCIA COLPOSCÓPICA DE UMA LESÃO INVASORA EXIBINDO VASOS ATÍPICOS



FONTE: O Autor (2015)

Na sequência à aplicação e interpretação dos achados obtidos com o ácido acético, e também de forma complementar, é realizado o teste de Schiller que consiste na aplicação de Solução de Lugol objetivando a cobertura de todo o colo e paredes vaginais. O Lugol contém iodo que cora de castanho escuro o glicogênio presente nas células epiteliais escamosas normais. O epitélio glandular por não conter glicogênio não é corado pelo Lugol (FIGURA 4), enquanto a metaplasia escamosa imatura e os epitélios em regeneração possuem muito pouco ou nenhum glicogênio e por vezes podem não se corar, ou corar muito pouco com o Lugol. O grau de diferenciação das células em uma lesão escamosa pré-neoplásica determina a quantidade de glicogênio intracelular e, portanto, a intensidade de coloração observada. Como resultado, conforme o grau de displasia, a coloração pelo iodo pode variar de castanho escuro a amarelo mostarda.

3.3.3.1. Índices colposcópicos

Com o objetivo de facilitar o aprendizado da colposcopia, sistematizar seus achados e estudar sua performance entre observadores bem como em determinadas populações, Reid e Scalzi criaram o índice colposcópico mais utilizado no mundo. O índice colposcópico de Reid é destinado a padronizar a avaliação colposcópica bem como a auxiliar na predição do resultado histológico final. Este índice avalia quatro aspectos colposcópicos (margens, cor, vasos e iodo) cada achado recebe pontuação de 0 a 2 e, no seu score máximo, possui acurácia de 97% para NIC 2 ou mais (BOWRING et al., 2010). Recentemente o índice de Reid foi modificado sendo eliminado os aspectos relacionados a coloração pelo iodo que já havia sido amplamente excluído por vários colposcopistas, e os restantes três aspectos recebem pontuação de 0 a 3 (MASSAD et al., 2008).

A relevância do uso do índice colposcópico para a acurácia da colposcopia foi calculada pelo estudo de Mousavi et al. (2007), eles apontaram um aumento do Valor Preditivo Positivo (VPP) da colposcopia de 89% para 92% quando o Índice de Reid era utilizado.

Entretanto existe uma correlação imperfeita entre os achados colposcópicos e a gravidade das lesões. Os próprios autores do índice reforçam que o condiloma mais benigno e a neoplasia intraepitelial mais agressiva estão ligados por um espectro de alterações morfológicas (JERONIMO; SCHIFFMAN, 2006).

Em seu estudo, Ferris e Litaker (2005) ao aplicar o índice de Reid modificado em imagens digitalizadas do estudo ALTS e correlaciona-las ao resultado de biópsias colpodirigidas obtiveram 37,3% de sensibilidade, 89,7% especificidade, VPP de 30,8% e Valor Preditivo Negativo (VPN) de 92,1% para o diagnóstico NIC 2 ou mais. A impressão colposcópica obteve correlação pobre com o resultado histopatológico da biópsia e não foi influenciada pela experiência do colposcopista. É relevante apontar que neste estudo igualmente não houve correlação entre as impressões colposcópicas obtidas durante o exame colposcópico e durante a análise de imagens digitalizadas. Nesta população a prevalência de lesão de alto grau foi aproximadamente 20%, estas lesões de alto grau já haviam apresentado características morfológicas não preocupantes a citologia uma vez que geraram resultado ASCUS e NIC 1, talvez estas características tenham igualmente influenciado a colposcopia a um resultado falso negativo. Além disso, a menor prevalência de lesão de alto grau do que o geralmente observado em populações com resultados citológicos como LIEAG, podem ter levado a poucos exames colposcópicos falso negativos e assim a maior estimativa da sensibilidade e do VPN, da mesma forma a prevalência de lesão de alto grau menor pode ter contribuído para uma maior frequência de falso positivo a colposcopia e assim, a menor estimativa da especificidade e do VPP.

Além de proporcionar um aumento da acurácia da colposcopia pela sistematização do exame e de seus achados, a adoção de índices colposcópicos permite determinar pontos de corte para os quais poderia ser utilizado como rastreio e para a adoção do método “ver e tratar”. Foi o que um estudo fez ao analisar o uso do índice de SWEDE como ferramenta de rastreio do câncer de colo de útero em localidades pobres em recursos e concluiu que em seu ponto de corte inferior, 5, o índice demonstra sensibilidade alta o suficiente para dar suporte para seu uso como ferramenta de rastreio, enquanto que no seu ponto de corte superior, 8, possui alta especificidade tornando-se uma opção atrativa para o uso do método “ver e tratar” (RANGA et al., 2016).

3.3.3.2. Nomenclatura colposcópica

O exame colposcópico tem como função a avaliação sistemática do colo com ênfase especial para o epitélio superficial e para os vasos sanguíneos do estroma

subjacente e, através da formação de uma impressão colposcópica, é capaz de localizar a área mais apropriada para biópsia bem como descartar a presença de doença invasora.

A nomenclatura utilizada para a descrição colposcópica foi um dos principais empecilhos no início de sua história. Uma vez que o estabelecimento das terminologias dependia de observações subjetivas e opiniões diversas. Com o objetivo de uniformizar a representação dos achados, Hineslmann em 1933 na Alemanha propôs a primeira nomenclatura colposcópica. Seguindo-se a ela, vários outros países propuseram suas próprias nomenclaturas, entre eles França, Itália, Espanha e Argentina (NAUD et al., 2006).

Com o crescente uso e globalização da colposcopia fez-se necessário a criação de uma nomenclatura internacional. Com o intuito de suprir a essa demanda, em 1975 no 2º Congresso Mundial de Patologia Cervical e Colposcopia em Graz na Áustria, a IFPCPC aprovou a primeira terminologia internacional, que foi baseada na nomenclatura alemã (Naud, et al. 2006). Desde então o comitê de nomenclatura da IFPCPC realiza atualizações periódicas sendo que a nomenclatura colposcópica vigente foi aceita no Congresso Mundial do Rio em 2011 (BORNSTEIN et al., 2011).

Nesta classificação, as lesões colposcópicas são avaliadas quanto a princípios gerais, são eles a sua localização em relação a ZT e seu tamanho. Além disso, as lesões são classificadas quanto ao grau de alteração de seus achados, sendo subdivididas em Grau 1 (ou achados menores), quando se apresentam com acetobranqueamento tênue, margens geográficas, pontilhado ou mosaico fino, e em Grau 2 (ou achados maiores), quando se apresentam com acetobranqueamento denso de aparecimento rápido, margens bem demarcadas, relevo, margem interna orifícios glandulares espessados, pontilhado e mosaico grosseiros. Além desses, há ainda os achados suspeitos para invasão que são vasos atípicos ou sinais adicionais tais como vasos frágeis, superfície irregular, lesão exofítica, necrose, ulceração (necrótica) e neoplasia tumoral/grosseira. E por fim, existem achados denominados inespecíficos que incluem as leucoplasias e erosões e na classe miscelânea encontram-se os condilomas, pólipos, inflamação ZT congênita, estenose, anomalia congênita, alterações epiteliais pós tratamento e endometriose (TABELA 1) (BORNSTEIN et al., 2011; BOWRING et al., 2010).

TABELA 1- TERMINOLOGIA COLPOSCÓPICA DO COLO UTERINO

Avaliação Geral	Colposcopia adequada ou inadequada (especificar o motivo sangramento, inflamação, cicatriz, etc.)		
	Visibilidade da junção escamocolunar: completamente visível, parcialmente visível e não visível		
	Zona de transformação Tipo 1, 2 ou 3		
Achados colposcópicos normais	Epitélio escamoso Original: Maduro, Atrófico		
	Epitélio Colunar: Ectopia		
	Epitélio Escamoso Metaplásico: Cistos de Naboth, orifícios (glândulas) abertos		
	Deciduose na Gravidez		
Achados colposcópicos anormais	Princípios Gerais	Localização da lesão: Dentro ou fora da ZT e de acordo com a posição do relógio.	
		Tamanho da lesão: Número de quadrantes do colo uterino envolvidos pela lesão e tamanho da lesão em porcentagem do colo uterino	
	Grau 1 (Menor)	Epitélio acetobranco tênue, de borda irregular ou geográfica	Mosaico fino, pontilhado fino
	Grau 2 (Maior)	Epitélio acetobranco denso, Acetobranqueamento de aparecimento rápido, orifícios glandulares espessados	Mosaico grosseiro, pontilhado grosseiro Margem demarcada, Sinal da margem interna Sinal da crista (sobrelevado)
	Não específico	Leucoplasia (queratose, hiperqueratose), erosão, captação da solução de Lugol: positiva (corado) ou negativa (não corado) (teste de Schiller negativo ou positivo)	
	Suspeita de Invasão	Vasos atípicos Sinais adicionais vasos frágeis, superfície irregular, lesão exofítica, necrose, ulceração (necrótica), neoplasia tumoral/grosseira.	
Miscelânea	Zona de transformação congênita, condiloma, pólipos (ectocervical/endocervical), inflamação, estenose, anomalia congênita, seqüela pós-tratamento, endometriose.		

FONTE: IFCCP (2011)

3.3.3.3. Acurácia da colposcopia

A acurácia da colposcopia é relatada pela literatura entre 30 a 93% (MITCHELL et al., 1996). Esta grande variabilidade no desempenho do exame colposcópico parece ser influenciada por características relacionadas a lesão, às características sociodemográficas da população de estudo, bem como a fatores externos como a experiência do examinador e adoção de índices colposcópicos. A grande variabilidade de desempenho pode estar relacionada ainda à metodologia aplicada na seleção da população de estudo e na verificação dos achados obtidos.

Dentre as características relacionadas a paciente, a atrofia genital potencialmente compromete a colposcopia por várias vias. Primeiramente, conforme o exposto, aumenta a referência a colposcopia de pacientes sem lesão, fenômeno este secundário aos resultados falso positivos da citologia ocasionados por mimetismos entre os aspectos citomorfológicos da atrofia genital e as lesões intraepiteliais. A adição de pacientes sem lesão a uma casuística cujo propósito seja avaliar a especificidade de um exame, pode levar a uma falsa redução do desempenho deste teste, haja visto que esta adição potencialmente aumentaria a frequência de falsos positivos visto que esta população tem uma baixa prevalência de lesão.

Outro aspecto relacionado a atrofia genital que interfere no desempenho da colposcopia remete ao comportamento do acetobranqueamento em um epitélio atrófico. Sabe-se que histologicamente, a atrofia genital leva a uma menor espessura do epitélio juntamente com uma menor densidade nuclear, além de uma menor quantidade de glicogênio celular. Assim sendo, na presença de atrofia é lícito supor que mesmo na presença de alterações displásicas que acometam toda a espessura epitelial, estas podem não sofrer acetobranqueamento evidente durante o exame colposcópico, comprometendo assim sua sensibilidade. Não surpreendentemente, Yang et al. (2008) confirmaram esta hipótese quando se evidenciou que a sensibilidade da colposcopia aumentava de 31,3% para 99,4% quando a espessura do epitélio era maior que 441 μM (YANG et al., 2008).

A atrofia genital ocorre predominantemente em mulheres na fase climatérica, justamente nesta fase a JEC encontra-se em posição mais cranial, dentro do canal endocervical onde geralmente não é acessível para visualização colposcópica. A

estrogenioterapia vaginal é apontada como capaz de melhorar as taxas de visualização de JEC, bem como minimizar a frequência de mimetismos e falso positivos da citologia (RICHARDS; DALRYMPLE, 2015).

Recomenda-se que a estrogeiniterapia vaginal seja feita preferencialmente pela administração de estrogênios conjugados 0,5g (0,3mg) ou estriol 1g, por um a três meses em dois esquemas alternativos: durante 21 dias, com intervalo de sete dias, ou duas vezes por semana, sempre nos mesmos dias. Apesar das evidências favoráveis às duas possibilidades terapêuticas, não foram encontrados estudos comparativos que permitam recomendar preferencialmente uma das duas. Na situação em que é contraindicado o uso de estrogênios conjugados, parece recomendável o uso de estriol. Devido à absorção sistêmica do estrogênio tópico ser mínima, não há contraindicação do uso do mesmo nas mulheres com história de carcinoma de mama. No entanto, nas mulheres que fazem uso dos inibidores da aromatase, como os utilizados no tratamento do câncer de mama, a terapia com estrogênios para a melhora da vaginite atrófica está contraindicada (BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Cancer, 2016).

Outro aspecto relacionado a lesão que interfere no desempenho da colposcopia é a sua gravidade. Aparentemente quanto mais grave a lesão melhor é o desempenho da colposcopia em identifica-la. Mitchell et al. (1996) apontam que a especificidade da colposcopia melhora de 48% para 69% quando o ponto de corte de detecção é aumentado de LSIL para HSIL. Outros estudos também revelam que o VPP da colposcopia é mais alto quanto mais grave é a lesão, além disso, quando se realiza a biópsia colposcopicamente dirigida o VPP do exame aumenta consideravelmente. Entretanto ainda não existe bom desempenho da colposcopia para diferenciar a doença microinvasora da HSIL (HOPMAN et al., 1998).

Alguns estudos levantaram a hipótese de que a sensibilidade da colposcopia para detectar HSIL poderia ser influenciada pelo tipo de HPV. As infecções por múltiplos tipos de HPV são muito comuns em mulheres com lesão intraepitelial e parecem estar associadas a lesões maiores e a anormalidades cito e histológicas mais graves, bem como a infecções por HPV mais persistentes. Até hoje pouco se sabe sobre os efeitos relativos a infecção única ou por múltiplos tipos de HPV de alto risco na acurácia do diagnóstico da colposcopia na rotina clínica (SPINILLO et al., 2014).

Para essa finalidade, Jeronimo et al. (2007) avaliaram 939 cervicogramas do estudo ALTS e correlacionaram os achados colposcópicos com o tipo de HPV detectado. Com isso demonstraram que o HPV 16 estava correlacionado a maiores alterações citológicas, a uma pior aparência da lesão, bem como a um diagnóstico mais precoce feito pela colposcopia quando comparado a lesões causadas por HPV não 16 sugerindo que lesões por HPV não 16 poderiam levar a uma menor sensibilidade da avaliação da colposcopia inicial. Sabe-se que o HPV 16 é o que possui maior taxa de infecção persistente e maior tempo médio de infecção (ROSITCH et al., 2013). Bem como é o mais frequentemente associado ao câncer de colo de útero (BARNABAS et al., 2006).

Spinillo et al. (2014) conduziram um estudo com 2658 mulheres referenciadas à colposcopia por citologia alterada e compararam a acurácia da impressão colposcópica com o status da infecção pelo HPV. Os autores concluíram que o status de positividade para HPV de alto risco interferiu na acurácia colposcópica para detecção de NIC 2 ou mais em mulheres com citologia ASCUS e LSIL, sendo que o desempenho da sensibilidade da colposcopia foi melhor nas infectadas. A extensão da lesão detectada pela colposcopia se correlacionou diretamente a quantidade de tipos de HPV de alto risco detectados. A sensibilidade da colposcopia em identificar NIC 3 ou mais não foi, no entanto, influenciada pela presença de infecção por múltiplos tipos de HPV de alto risco. Além disso, demonstraram haver a mesma acurácia quando a infecção foi pelo HPV 16 como por outros tipos oncogênicos. Sugerindo que nas categorias ASCUS e LSIL apenas a classe oncogênica de HPV levou a mudanças no desempenho da colposcopia.

O tamanho da lesão também parece estar correlacionado a sua gravidade. Foi o que observaram Strander et al. (2005) quando propôs o índice de SWEDE, um índice colposcópico que adiciona o tamanho da lesão como uma quinta variável ao índice de Reid. Seus resultados apontaram histopatologicamente que as lesões grandes estavam associadas ao diagnóstico de NIC 2 ou mais em 70% dos casos (BOWRING et al., 2010).

Do mesmo modo, lesões pequenas parecem comprometer a acurácia do exame colposcópico. Em seu estudo Pretorius et al. (2004) apontaram que as lesões não visualizadas eram significativamente menores na peça cirúrgica em comparação às que foram identificadas pelo exame colposcópico.

Não somente fatores internos parecem interferir no desempenho da colposcopia. Visto que a interpretação dos achados colposcópicos e a indicação do local de maior gravidade para biópsia colpodirigida são vastamente subjetivos. Sabe-se que, quanto maior a experiência do examinador maior a especificidade de seu exame colposcópico (BENEDET et al., 2004).

Em outro estudo, foi feita a comparação entre colposcopistas com 0 a 2 anos de experiência com colposcopistas com mais de 5 anos de experiência na área. Este estudo demonstrou não haver mudança estatisticamente significativa em relação ao desempenho global da colposcopia. No entanto, os colposcopistas menos experientes foram mais sensíveis, enquanto os mais experientes foram mais específicos. Acredita-se que isso ocorra devido a uma estratégia diferente no exame, enquanto os menos experientes possuem uma tendência a biopsiar mais em casos duvidosos, os experientes com menos dúvida sentem-se seguros em dispensar a biópsia em outros casos. Além disso, os autores não conseguiram identificar a presença de uma curva de aprendizagem o que acreditam ser em decorrência da existência de um aperfeiçoamento suficientemente necessário nos colposcopistas com 0 a 2 anos participantes do estudo. Outro fator apontado é que os colposcopistas tinham conhecimento da citologia de referência o que, de certa forma, pode ter influenciado o examinador e interferido na performance do exame em si. Quando a citologia de referência sabidamente foi LSIL ou ASCUS a sensibilidade da colposcopia foi de 28% por outro lado, quando a referência foi por HSIL a sensibilidade foi de 48%. Não se sabe, no entanto, se essa diferença ocorreu devido a uma influência exercida pelo conhecimento prévio do resultado da citologia na estratégia do exame. Os autores apontam como ponto negativo o uso da biópsia como padrão ouro, esta opção foi feita devido a um número significativo de tratamentos ablativos terem sido realizados nas LSIL pelo serviço. Além disso, o valor da impressão colposcópica negativa não foi incluído pois apenas foram calculadas pacientes com biópsia realizada (BEKKERS et al., 2008).

Outro estudo propôs avaliar a relevância da experiência do colposcopista no seu desempenho em identificar as áreas de maior alteração histológica em comparação a colposcopistas júnior, com 1 ano de atuação na área. Tratou-se de um estudo prospectivo no qual 296 pacientes referenciadas a colposcopia por citologia alterada, com achados colposcópicos foram selecionadas. Todas as pacientes foram

randomizadas em 2 grupos para serem submetidas a exame colposcópico por colposcopista sênior ou júnior respectivamente. Pelo menos duas biópsias foram coletadas de cada paciente, sendo identificadas com a letra A aquelas coletadas dos locais com maior suspeita, e com a letra B dos locais com menor suspeita. Os colposcopistas sênior identificaram com maior acurácia a pior área da lesão cervical em comparação ao grupo júnior. No grupo de colposcopistas sênior o resultado histológico A>B ocorreu em 73,7% dos casos ao passo que no grupo examinado por colposcopistas júnior esse valor foi de apenas 48%. Os autores concluem que habilidade do colposcopista de graduar a lesão depende de sua experiência e demonstram com esse estudo que 1 ano de experiência na área não foi suficiente para a formação de um colposcopista (BIFULCO et al., 2015).

Assim sendo, nota-se que o colposcopista com mais experiência apresenta resultado de acurácia diferenciado em seu exame colposcópico. No entanto, não está estabelecida ainda uma curva de aprendizagem da colposcopia a partir da qual possa se intitular um colposcopista como experiente. A Associação Brasileira de Patologia do Trato Genital Inferior e Colposcopia determina que, para a formação em colposcopia, o médico ginecologista deve possuir 180 horas de preparação teórico prática e ser aprovado em exame de qualificação. No entanto, o não conhecimento da curva de aprendizagem pode inserir nos programas de rastreio profissionais com menor desempenho e, assim a acurácia da colposcopia descrita pelos estudos não corresponder a encontrada na realidade.

3.3.3.4. Biópsias colpodirigidas

O laudo histopatológico da biópsia colpodirigida é frequentemente utilizado como padrão ouro em vários estudos cujo objetivo é a determinar a acurácia dos achados colposcópicos. No entanto, esta metodologia por vezes incorre em viés de verificação, pois o teste padrão ouro não é realizado nas pacientes com colposcopia negativa e quando estas acabam sendo excluídas do estudo levam a outro viés, o de seleção (SOUSA; RIBEIRO, 2009).

Há de se considerar ainda que o laudo histopatológico não é um resultado livre de falhas, e que por vezes uma aparente pobre acurácia da colposcopia pode ser em verdade decorrente de um resultado falso negativo de biópsias, estes possivelmente relacionados a erros de amostragem e interpretação.

O erro de amostragem pode ser uma causa de falso negativo da biópsia. Foi o que demonstraram Hearp et al. (2007), quando revisaram 368 casos de pacientes com citologia HSIL, das quais, 246 foram submetidas a biópsia colpodirigida na colposcopia inicial e 108 apresentaram resultado negativo. Nesse grupo, ao longo do seguimento, o diagnóstico (por EZT ou por nova amostragem de biópsia) de HSIL ocorreu em 56%. Esses achados exemplificam como erro de amostragem pode configurar uma causa para a não correlação entre os achados da colposcopia e biópsia.

Com o intuito de melhorar a acurácia dos achados colposcópicos, alguns autores advogam a favor da realização de biópsias adicionais. Em seu estudo Pretorius et al. (2004) propuseram que se realizassem biópsias adicionais em áreas aparentemente normais a colposcopia, com isso demonstraram que a capacidade do exame colposcópico em detectar lesões NIC 2 ou mais estatisticamente melhorou de 57,1% para 94,5%.

A correlação entre a colposcopia e a biópsia melhora quando duas ou mais amostras são feitas. O colposcopista experiente por uma questão de estratégia de exame tende a coletar menos fragmentos de biópsia e por vezes limita-se a coleta apenas das áreas com achados colposcópicos de maior gravidade, enquanto o colposcopista menos experiente realiza coleta de maior número de fragmentos (GAGE et al., 2006). Quando a biópsia é utilizada como padrão ouro para determinar a acurácia da impressão colposcópica a mesma pode estar falsamente diminuída por erros de amostragem e interpretação da biópsia e não necessariamente por uma falha dos achados colposcópicos. Logicamente com maior número de fragmentos a possibilidade de erro de amostragem e interpretação podem ser reduzidos.

Outro fator que interfere na frequência de falso negativo de uma biópsia está relacionado ao número de cortes realizados para a confecção das lâminas para análise histopatológica. Foi o que demonstrou um estudo que realizou revisão das lâminas histológicas de 95 casos constituídos de pacientes com resultado citológico ASC e teste DNA HPV positivo, porém com resultado de biópsia negativa. Quando a revisão não revelou presença de lesão, 3 níveis adicionais de cortes foram feitos. A avaliação desses níveis adicionais diagnosticou 29 novos casos de displasia (31%) que se distribuíram em 18 casos (19%) de LSIL e 8 casos (8%) de HSIL além de 3 casos (3%) de displasia não especificada (ADAMS et al., 2006). Os achados desse

estudo corroboram com os achados de Joste et al. (1995) que ao utilizarem-se de dados provenientes do programa de controle de qualidade de laboratórios visando apontar as causas para discrepâncias entre resultados de citologia e histologia de biópsia apontam que 5,7% das discrepâncias estavam relacionadas a erros laboratoriais relacionados a interpretação das biópsias e a falta de obtenção de níveis adicionais de corte na confecção das lâminas.

A interpretação de uma lâmina histopatológica possui inerente variabilidade inter e intraobservador, conforme exemplificado. Dessa forma vários estudos que submetem as lâminas histopatológicas a revisão por outros patologistas encontram diferentes taxas de reclassificação das amostras. Foi o que ocorreu no NTCC (*New Technologies for Cervical Cancer Screening*) um grande estudo multicêntrico controlado randomizado com aproximadamente 95.000 mulheres recrutadas de seis regiões distintas da Itália, desenhado para avaliar a eficácia do uso de novas tecnologias no rastreio do câncer de colo uterino. Nele foi comparado uso do teste HPV isolado e associado a citologia oncocítica como rastreio primário. Neste estudo as pacientes com citologia alterada foram referenciadas para colposcopia na qual todos os achados foram biopsiados. As lâminas histopatológicas dessas biópsias passaram por uma revisão cegada, inicialmente 812 lesões foram diagnosticadas como NIC 1 e 362 lesões como NIC 2 ou mais. Após a revisão, 15% das lâminas inicialmente diagnosticadas como NIC 2 ou mais foram reclassificadas como NIC 1 ou menos (PALMA et al., 2008).

A reprodutibilidade dos achados histopatológicos foi estudada por Stoler e Schiffman (2001) que ao realizar a revisão de 2237 lâminas histológicas de biópsias de pacientes recrutadas para o estudo ALTS, encontraram uma concordância interobservador apenas moderada, com índice *Kappa* 0,46 para a interpretação de resultados de biópsia e *Kappa* 0,49 para interpretação de peças de EZT

No entanto, outro estudo para esse fim conduzido por Malpica et al. (2005) ao realizarem a revisão de 1790 lâminas de biópsia encontraram uma concordância interobservador substancial acima do previamente reportado pela literatura. Os autores reforçam que um resultado HSIL por biópsia pode ser usado como padrão ouro para a indicação de tratamento excisional já que a concordância interobservador é melhor nas lesões de maior gravidade. Os autores apontam que a substancial

concordância interobservador deste estudo possivelmente seja resultante do tempo disponível para interpretação das laminas e da expertise dos patologistas envolvidos.

Assim sendo, quando não há concordância entre a impressão colposcópica e o laudo histopatológico do cone, não necessariamente trata-se de uma falha da colposcopia já que em parte, isso pode ser decorrente de uma falha de amostragem da biópsia, pode estar correlacionado ao número de cortes realizados na peça bem como relacionado a variabilidade inter e intraobservador da análise dos achados histopatológicos. O diagnóstico histopatológico de HSIL por biópsia indica a necessidade de tratamento excisional. O exame histológico do cone, ao revelar lesão de menor gravidade do que a biópsia, não significa resultado falso-positivo da mesma, mas a possibilidade já demonstrada da erradicação da lesão mais grave naquele procedimento. No entanto, uma biópsia menos grave que o cone, representa resultado falso-negativo da biópsia. Isto reforça a dificuldade de se estabelecer um exame como padrão ouro para confirmação dos achados colposcópicos, e as limitações que estudos que se utilizaram de resultados histopatológicos de biópsias colpodirigidas para esse fim possuem.

4. MATERIAIS E MÉTODOS

4.1. ASPECTOS ÉTICOS

Este trabalho foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do HC-UFPR e aprovado, sendo registrado sob o número 14397013.7.0000.0096. Por tratar-se de um estudo retrospectivo o preenchimento de termo de consentimento livre esclarecido foi dispensado.

4.2. CONSTITUIÇÃO DA AMOSTRA

A população de estudo foi constituída por todas as pacientes portadoras de resultado de citologia oncótica ASC-H ou HSIL coletadas nos ambulatorios de Tocoginecologia do Hospital de Clínicas entre julho de 2009 e agosto de 2015, que passaram por avaliação colposcópica pelo mesmo examinador. Totalizando 205 pacientes.

Os critérios de inclusão foram: Pacientes com citologia oncótica coletadas nos ambulatorios de Tocoginecologia do Hospital de Clínicas com resultado emitido pela mesma patologista como ASC-H ou HSIL, que tenham sido submetidas a exame colposcópico sob supervisão direta pelo mesmo colposcopista experiente.

Foram considerados critérios de exclusão, pacientes com histerectomia prévia, gestantes, pacientes com idade inferior a 21 anos, paciente com história de braquiterapia prévia, prolapso uterino total e pacientes que já se encontravam em seguimento clínico pós tratamento recente por patologia cervical.

4.3. PROCEDIMENTOS DO ESTUDO

4.3.1. Revisão das lâminas de citologia oncótica

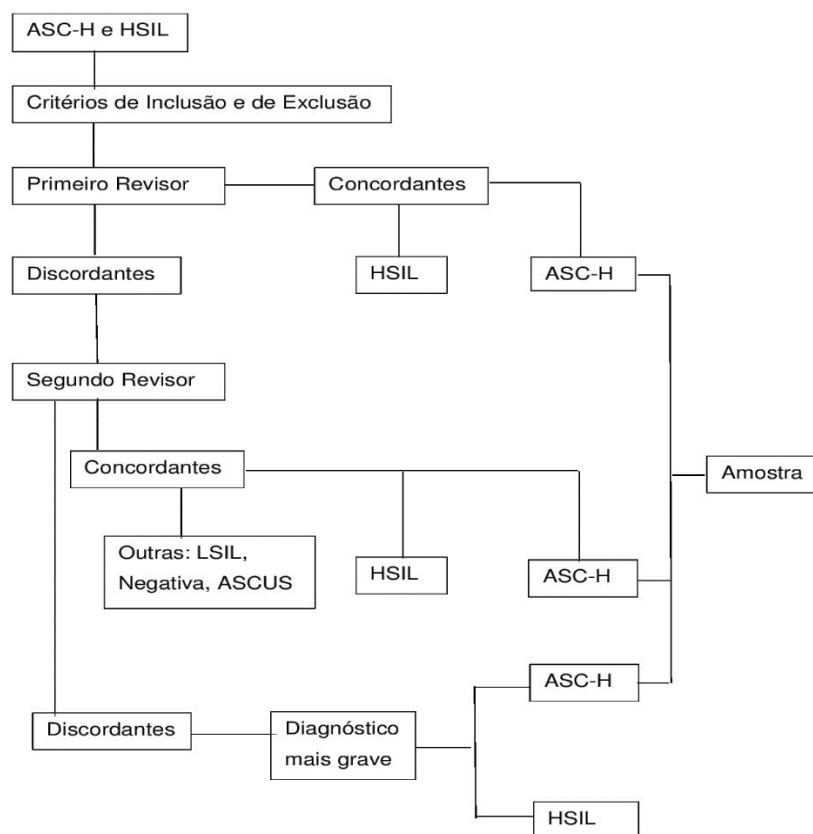
Para o presente estudo foram selecionadas pacientes com achados citológicos compatíveis ou suspeitos para HSIL (HSIL ou ASC-H) avaliados pelo mesmo patologista do Serviço de Anatomia Patológica HC- UFPR responsável pela leitura e interpretação da maioria dos esfregaços citológicos produzidos pelos Ambulatorios de

Tocoginecologia. Para finalidade de estudo nomeamos esta como primeira patologista.

Essas lâminas foram então revisadas de forma cegada por outros dois patologistas experientes do Serviço de Anatomia Patológica HC-UFPR.

O diagnóstico citológico final foi dado pela concordância entre dois dos três patologistas participantes. Quando esta concordância não foi alcançada o diagnóstico citológico final foi estabelecido em conformidade com o diagnóstico mais grave. Foram então selecionados e analisados os casos cujas lâminas receberam diagnóstico final de ASC-H (FIGURA 9).

FIGURA 9- METODOLOGIA DE REVISÃO DE LÂMINAS E SELEÇÃO DA AMOSTRA



4.3.2. Revisão dos prontuários

Dos casos selecionados foram coletados pela revisão manual de prontuários no Serviço de Arquivo Hospitalar os dados: idade, *status* menopausal, tabagismo, história de Infecções sexualmente transmissíveis e número de parceiros sexuais.

Foram coletados os achados colposcópicos apenas dos exames diretamente supervisionados pela mesma colposcopista. Os achados coletados foram: tipo de Zona de Transformação, acetobranqueamento, pontilhado, mosaico, bordos, relevo, vasos, tamanho (em número de quadrantes) e resultado do teste de Schiller. A impressão colposcópica foi dividida em negativa, menor e maior.

4.4 DESFECHO CLÍNICO

A acurácia da colposcopia pode ser levantada pela comparação da sensibilidade das impressões colposcópicas frente ao diagnóstico final dos espécimes de EZT ou biópsias. Para estabelecer o VPN da colposcopia normal ou com achados menores, utiliza-se da correlação com o número de NIC 2 ou mais diagnosticados ao longo do seguimento.

Para estabelecer esta correlação a variável desfecho clínico foi utilizada como padrão ouro, sendo estabelecida pelo resultado anatomopatológico da EZT quando este procedimento foi realizado. E em conformidade com o seguimento clínico com colposcopia e citologia feitos com 6 e 12 meses quando a EZT não foi realizada.

Os desfechos clínicos foram divididos em NIC 2 ou mais, em conformidade com o resultado das análises anatomopatológicas das EZT, e NIC 1 ou menos quando a evolução clínica alcançou dois seguimentos negativos ou nos casos em que a EZT foi realizada mas apresentou resultados negativos ou NIC 1, associada a dois seguimentos negativos subsequentes.

4.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os resultados das variáveis qualitativas foram expressos em frequências e percentuais. Já os resultados das variáveis quantitativas foram expressos em média, medianas, quartis e desvio padrão.

Os dados coletados foram organizados em planilha do Excel, com análise estatística realizada pelo programa IBM SPSS Software. O teste de X^2 e exato de Fisher foram utilizados para determinar as diferenças entre as proporções dos diferentes grupos para as variáveis testadas. Para as variáveis que alcançaram significância estatística, definida por valores de p inferiores a 0,05, no teste de X^2 ou exato de Fisher foi realizada regressão logística multivariada pelo teste de Hosmer

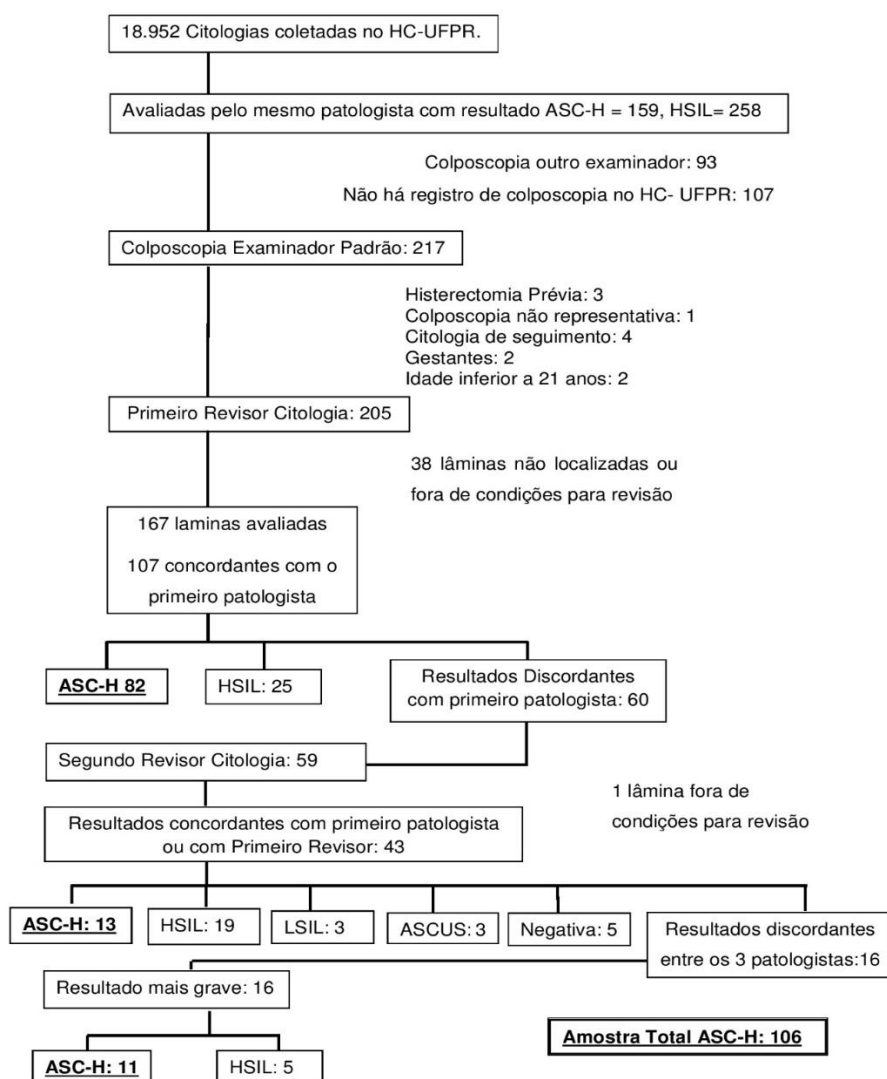
Lemeshow visando a comparação das frequências observadas e esperadas dentro de um modelo ajustado. A concordância interobservador dos revisores da citologia foi calculada pelo teste de Tau Kendall.

A acurácia, sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e negativo da colposcopia foi calculado pela comparação entre a impressão colposcópica maior e o desfecho primário (presença de NIC 2 ou mais em peça de EZT) e secundário (Presença de NIC 1 ou menos em peça de EZT e/ou seguimento negativo semestral por um ano).

5. RESULTADOS

De julho de 2009 a agosto de 2015 o Laboratório de Anatomia Patológica do Hospital de Clínicas produziu 18.952 lâminas, das quais 159 (0.83%) apresentaram resultado HSIL, enquanto 258 (1,36%) ASC-H. Esses resultados foram obtidos seguindo protocolo do serviço e o resultado original foi assinado pelo mesmo patologista. Do total de 417 lâminas, apenas 205 preencheram os critérios de inclusão do estudo (143 casos ASCH e 62 HSIL) e foram solicitadas para a revisão. (FIGURA 10).

FIGURA 10 - PROCESSO DE SELEÇÃO DA AMOSTRA



Trinta e nove lâminas não foram localizadas ou não estavam em condições para revisão. Assim, restaram 167 lâminas passíveis de revisão pelos patologistas. O diagnóstico definitivo após a revisão como ASCH ocorreu em 106 casos constituindo assim a população de estudo.

Com a finalidade de avaliar a concordância entre os patologistas foi utilizado o teste de Tau Kendall. Este teste foi escolhido devido as variáveis serem ordinais e estarem distribuídas em mais de três categorias. O resultado demonstrou haver concordância razoável entre o primeiro patologista e o primeiro revisor, enquanto a concordância entre o primeiro patologista e o segundo revisor foi pobre. O valor obtido no teste de Tau Kendall entre os dois revisores foi de 0,332, ou seja, revelou concordância igualmente pobre (TABELA 2).

TABELA 2- CONCORDÂNCIA INTEROBSERVADOR DA CITOLOGIA

PRIMEIRO PATOLOGISTA	ASCH		LIEAG		Tau Kendall	P Valor
	N	PORCENTAGEM	N	PORCENTAGEM		
Primeiro Revisor	114	100.0%	53	100%	0.426	<0,001
Negativo	5	4.4%	0	0%		
ASCUS	18	15.8%	2	4%		
AGUS *	2	1.8%	1	2%		
ASC-H	82	71.9%	24	45%		
LIEAG	4	3.5%	25	47%		
LIEBG	3	2.6%	1	2%		
Segundo Revisor (Lâminas discordantes)	32	100.0%	27	100.0%	0.236	0.046
Negativo	5	15.6%	2	7.4%		
ASCUS	7	21.9%	3	11.1%		
ASC-H	13	40.6%	7	25.9%		
LIEAG	6	18.8%	13	48.1%		
LIEBG	1	3.1%	2	7.4%		

* AGUS- Células glandulares atípicas de significado indeterminado.

As 106 pacientes selecionadas tinham em média 38,69 anos (21 a 84 anos), 21,7% (23 casos) já haviam passado pela menopausa, sendo que a idade média em que a mesma ocorreu foi aos 43 anos (24 a 52 anos) as pacientes do estudo referiram em média 3,42 parceiros sexuais (1 a 20 parceiros), 36 (34%) delas eram tabagistas, 21 (19,8%) tinham histórico de alguma IST, sendo que 4 (3,8%) conviviam com o HIV, 21 (19,8%) já haviam passado por algum tratamento prévio por lesão intraepitelial de colo de útero (TABELA 3).

TABELA 3 – VARIÁVEIS SOCIODEMOGRÁFICAS

VARIÁVEIS	CLASSES	N	
Idade (anos)	Mediana	36	(DP: 12,73)
Número de Parceiros	Mediana	2	(DP: 3,33)
Menopausa	Não	83	78,3%
	Sim	23	21,7%
Tabagismo	Não	70	66,0%
	Sim	36	34,0%
IST HIV	Não	70	66,0%
	Sim	17	16,0%
HMP HSIL	HIV	4	3,8%
	Não	85	80,2%
	Sim	21	19,8%

*DP- desvio padrão; *HMP- história mórbida pregressa; *IST- infecção sexualmente transmissível

Para análise dos achados colposcópicos a impressão colposcópica foi dividida em maior, menor e negativa, a Zona de Transformação foi estabelecida em 1,2 e 3, o acetobranqueamento foi dividido em denso, tênue e ausente e os achados de pontilhado e mosaico em grosseiro, fino e ausente (TABELA 4).

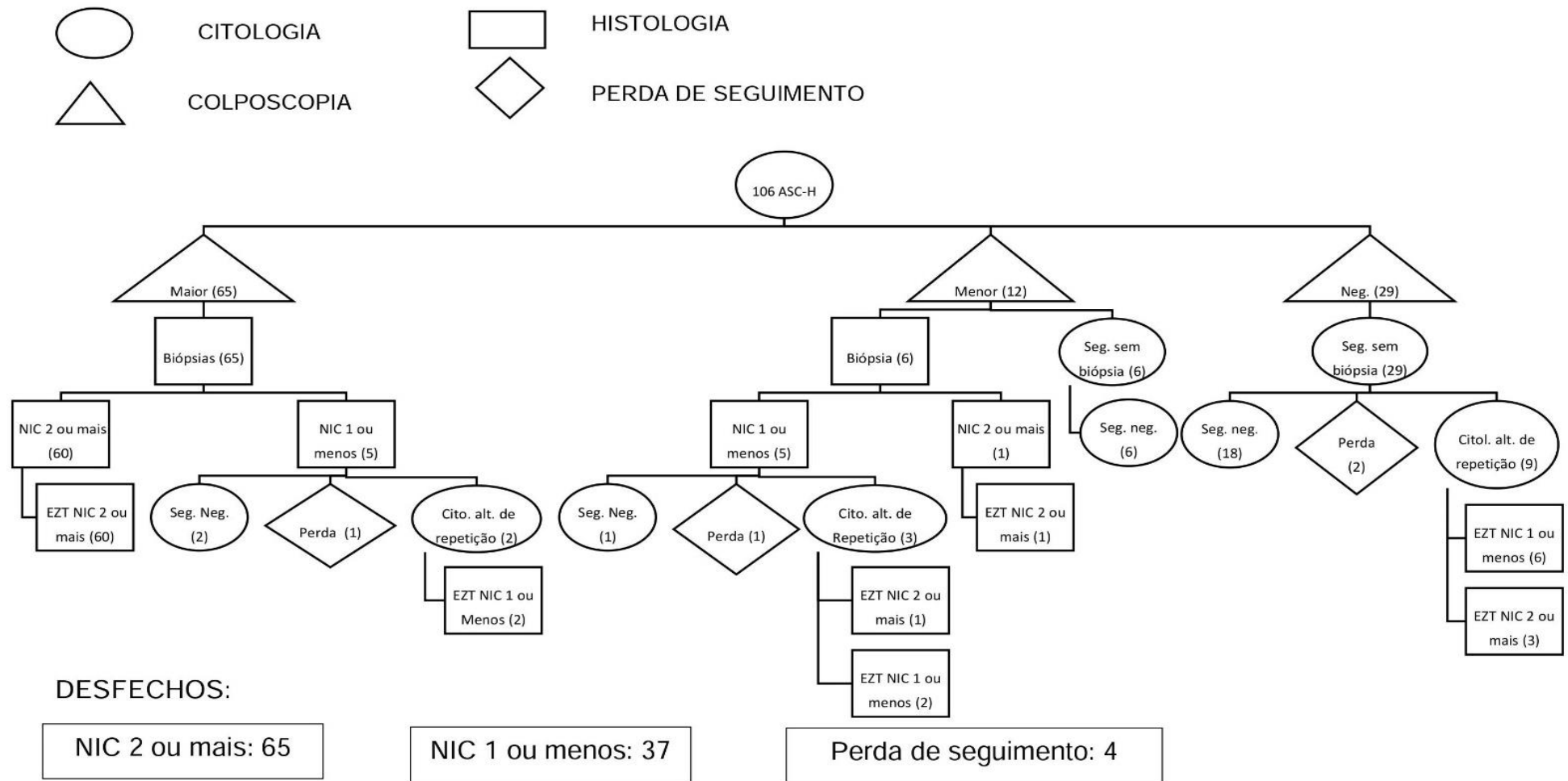
TABELA 4- DISTRIBUIÇÃO DAS VARIÁVEIS DESCRITIVAS: ACHADOS COLPOSCÓPICOS

VARIÁVEIS	NÚMERO	PORCENTAGEM
Impressão Colposcópica		
Negativa	29	27,4%
Menor	12	11,3%
Maior	65	61,3%
EAB*		
Tênue	12	11,3%
Denso	60	56,6%
Tênue e Denso	2	1,9%
Ausente	32	30,2%
Pontilhado		
Grosseiro	23	21,7%
Fino	4	3,8%
Ausente	79	74,5%
Mosaico		
Grosseiro	19	18,1%
Ausente	86	81,9%
Orifícios Glandulares		
Cornificados	6	5,8%
Ausente	97	94,2%
Vasos		
Atípicos	6	6,0%
Ausente	94	94,0%
Quadrantes		
1	20	26,7%
2	26	34,7%
3	17	22,7%
4	12	16,0%
Zona de Transformação		
Tipo 1	51	48,1%
Tipo 2	18	17,0%
Tipo 3	37	34,9%

*EAB- Epitélio Acetobranco

O fluxograma apresentado na (FIGURA 11) demonstra como foi alcançado o desfecho clínico tendo como ponto de partida a impressão colposcópica obtida na primeira consulta.

FIGURA 11 - IMPRESSÃO COLPOSCÓPICA E DESFECHO CLÍNICO



* Neg.- Negativo; Seg.- Seguimento; Cito.- Citologia; alt.- alterada

Das 106 pacientes, 102 completaram o seguimento clínico até a obtenção da variável, desfecho. O desfecho NIC 2 ou mais correspondeu a 63,7% da amostra, dos quais 7,8% casos corresponderam a doença invasora e 55,9% correspondiam a HSIL.

A impressão colposcópica quando dividida em menor, maior e negativa obteve relevância estatística pelo p valor <0,001 em relação a variável desfecho pelo teste do X² (TABELA 5).

TABELA 5 - ANÁLISE X² DA IMPRESSÃO COLPOSCÓPICA, RESULTADO HISTOPATOLÓGICO E DESFECHO CLÍNICO

Impressão Colposcópica	NIC 1 OU MENOS		NIC 2 OU MAIS			PERDA DE SEGUIMENTO	P VALOR †
	Seguimento Clínico	Resultado Histopatológico da EZT	NIC 1	NIC 2/3	Câncer		
Maior (Grau 2) (n=65)	0 (0.0%)	2 (3.1%)	2 (3.1%)	53 (82.8%)	7 (10.9%)	1	<0.001*
Menor (Grau 1) (n=12)	6 (54.5%)	0 (0.0%)	3 (27.3%)	2 (18.2%)	0 (0.0%)	1	
Negativa (n=29)	18 (66.7%)	4 (14.8%)	2 (7.4%)	2 (7.4%)	1 (3.7%)	2	
Total (n=106)	24 (23.5%)	6 (5.9%)	7(6.9%)	57 (55.9%)	8 (7.8%)	4	

† Comparação da incidência de NIC 2/3 e câncer entre os grupos com impressão colposcópica menor/negativa versus maior

n, número de mulheres em cada categoria

* Significância estatística

NIC, Neoplasia Intraepitelial Cervical, EZT, Exérese da Zona de Transformação

Ao realizar a avaliação da impressão colposcópica frente ao desfecho em um modelo ajustado comparando as frequências encontradas e esperadas pelo teste de Hosmer – Lemeshow concluiu-se que, ao obter o resultado maior a colposcopia existe 92,75% de chance de obter desfecho NIC 2 ou mais em relação ao desfecho NIC 1 ou menos.

As variáveis categóricas dos achados colposcópicos passaram por análise pelo teste exato de Fisher e X². Apenas a ZT, densidade de acetobranqueamento, pontilhado e mosaico demonstraram significância estatística.

A ZT tipo 3 esteve significativamente menos associada a HSIL (p <0,024). O teste Exato de Fisher demonstrou com nível de significância de 5% e p valor < 0,001 que a impressão colposcópica dividida por níveis de Zona de Transformação frente a variável desfecho foram todas significativas. Sendo verificado um comportamento

diferente entre a ZT tipo 1 e ZT tipo 3, onde a ZT tipo 3 parece ser um fator protetor. (TABELA 5).

TABELA 5- ANÁLISE UNIVARIADA CATEGÓRICA DOS ACHADOS COLPOSCÓPICOS.

DESFECHO	NIC 1 OU MENOS		NIC 2 OU MAIS		P-valor
VARIÁVEIS	N	N %	N	N %	
ZT*					
Tipo 1	15	40,50%	34	52,30%	0,024
Tipo 2	3	8,10%	14	21,50%	
Tipo 3	19	51,40%	17	26,20%	
Quadrantes					
1	6	26,10%	13	26,50%	0,256
2	5	21,70%	20	40,80%	
3	8	34,80%	8	16,30%	
4	4	17,40%	8	16,30%	
EAB*					
Tênue	8	21,60%	3	4,60%	<0,001
Denso	4	10,80%	55	84,60%	
Denso e tênue	0	0,00%	2	3,10%	
Ausente	25	67,60%	5	7,70%	
Pontilhado					
Grosseiro	1	2,70%	22	33,80%	<0,001
Fino	1	2,70%	3	4,60%	
Ausente	35	94,60%	40	61,50%	
Mosaico					
Grosseiro	1	2,70%	18	28,10%	0,002
Ausente	36	97,30%	46	71,90%	
Orifícios Glandulares Cornificados	0	0,00%	6	9,70%	0,081
Ausente	37	100,00%	56	90,30%	
Vasos					
Atípicos	0	0,00%	6	9,40%	0,092
Ausente	33	100,00%	58	90,60%	

*ZT- Zona de Transformação; *EAB- Epitélio acetobranco

Ao realizar a regressão logística pela medida da qualidade do ajuste do modelo feito pelo teste de Hosmer Lemeshow foi demonstrado que na presença de acetobranqueamento denso existe 63,75% de razão de chance de se obter o desfecho NIC 2 ou mais em relação ao resultado NIC 1 ou menos.

As variáveis sociodemográficas contínuas, idade e número de parceiros sexuais, foram submetidas a análise univariada em relação a variável desfecho (TABELA 5). Nesta análise apenas a variável idade apresentou *p* valor limítrofe de 0,091.

TABELA 5: ANÁLISE UNIVARIADA DAS VARIÁVEIS SOCIODEMOGRÁFICAS CONTÍNUAS

	NIC 1 ou menos	NIC 2 ou Mais	P Valor
Idade			
Média	41,54 (DP* 13,34)	37,06 (DP* 12,42)	0,091
Mínimo	21	21	
1o. Quartil	32	28	
Mediana	40	34	
3o. Quartil	50	43	
Máximo	74	84	
Número de Parceiros			
Média	3,92 (DP* 4,62)	3,19 (DP* 2,42)	0,817
Mínimo	1	1	
1o. Quartil	2	1,5	
Mediana	2	2,5	
3o. Quartil	3	4	
Máximo	20	10	

* DP- Desvio padrão

As variáveis sociodemográficas categóricas foram submetidas a análise univariada perante os desfechos NIC 1 ou menos ou NIC 2 ou mais. Apenas as variáveis de menopausa e história pregressa de tratamento para neoplasia intraepitelial alcançaram valores de *p* limítrofes de 0,072 e 0,085 respectivamente (TABELA 6).

TABELA 6- ANÁLISE UNIVARIADA DAS VARIÁVEIS SOCIODEMOGRÁFICAS CATEGÓRICAS

DESFECHO		NIC 1 OU MENOS		NIC2 OU MAIS		P-valor
VARIÁVEIS	CLASSES	N	%	N	%	
Menopausa	Não	25	67,6%	54	83,1%	0,072
	Sim	12	32,4%	11	16,9%	
Tabagismo	Não	27	73,0%	41	63,1%	0,308
	Sim	10	27,0%	24	36,9%	
IST	Não	31	83,8%	52	80,0%	0,999
	Sim	5	13,5%	10	15,4%	
	HIV	1	2,7%	3	4,6%	
HMP HSIL	Não	26	70,3%	55	84,6%	0,085
	Sim	11	29,7%	10	15,4%	

*IST- Infecção sexualmente transmissível; *HMP- História mórbida pregressa

O desempenho final da impressão colposcópica em termos de Sensibilidade, Especificidade, VPP e VPN, bem como a acurácia do exame em corretamente diagnosticar o desfecho clínico das pacientes do estudo estão descritos na (TABELA 7).

TABELA 7- DESEMPENHO DA COLPOSCOPIA

	RESULTADO	95% CI
Sensibilidade	91,6%	81,6% a 97,2%
Especificidade	93,1 %	77,2% a 99.1%
Valor Preditivo Positivo	96.4%	87,8% a 99.0%
Valor Preditivo Negativo	84,3 %	69.9% a 92,6%
Acurácia	92%	

6. DISCUSSÃO

Este trabalho é o primeiro na literatura a avaliar a impressão colposcópica no diagnóstico do resultado citológico ASC-H, principalmente quando o faz considerando a influência de fatores sociodemográficos de risco, bem como dos achados colposcópicos que individualmente levaram a formação da impressão colposcópica. O avanço do conhecimento nessa área pode fundamentar a seleção de casos para o uso da abordagem “ver e tratar” na categoria ASC-H. Além disso, pode auxiliar na identificação e prevenção de fatores associados ao sobretratamento das lesões precursoras do câncer de colo de útero.

O presente estudo foi conduzido dentro do Hospital de Clínicas da UFPR, o maior prestador de serviços do Sistema Único de Saúde (SUS) do Estado do Paraná. Trata-se de um hospital de ensino da UFPR, inserido no Sistema Único de Saúde, com atendimento de referência nos níveis terciários e quaternários. No entanto, a recomendação de Ministério da Saúde é que a confirmação diagnóstica e o tratamento das lesões precursoras do câncer de colo de útero sejam realizadas dentro do nível secundário de assistência (BRASIL. Ministério da Saúde, 2016).

Por tratar-se de um hospital de maior complexidade dentro dos níveis de atendimento do SUS, as pacientes encaminhadas ao Ambulatório de Patologia do Trato Genital Inferior e Colposcopia do Hospital de Clínicas da UFPR frequentemente são portadoras de outras patologias ou possuem achados em sua história mórbida atual e pregressa que fazem desta população uma população de risco.

Além disso, o Hospital de Clínicas por ser um hospital universitário possui como missão garantir um ambiente apropriado ao ensino pesquisa e extensão, possuindo em seu corpo clínico médicos e professores com grande experiência e formação, fazendo deste, um ambiente adequado para o estudo das competências do exame colposcópico no correto diagnóstico das lesões cervicais.

A população deste estudo é o resultado da experiência dos seis últimos anos deste serviço envolvendo o rastreio, diagnóstico e tratamento das lesões precursoras do câncer de colo de útero.

De forma não surpreendente, a prevalência do diagnóstico ASC-H encontrada no Hospital de Clínicas em 1,36%, está acima do que geralmente é visto na população geral, que é de 0,2% (BRASIL. Ministério da Saúde, 2016).

O resultado ASC-H é referido pela literatura como a categoria citológica de pior reprodutibilidade interobservador. Confortini et al. (2016) ao avaliar 31.082 revisões de lâmina encontrou na categoria ASC-H o menor grau de concordância com índice Kappa Especifico de apenas 0,38. Por esse motivo, a etapa de revisão de lâminas foi fundamental para a seleção da amostra de estudo. Esta reprodutibilidade se repetiu no presente estudo onde o índice de Tau Kendall foi de apenas 0,426 demonstrando uma correlação apenas razoável entre o primeiro patologista e o primeiro revisor, e de 0,236 entre o segundo revisor e o primeiro patologista condizente com uma pobre correlação. Cabe ressaltar, para fins de avaliação da reprodutibilidade interobservador na categoria ASC-H, que o segundo revisor avaliou apenas as lâminas discordantes entre o primeiro patologista e o primeiro revisor, possivelmente por tratarem-se de lâminas com achados citomorfológicos inespecíficos, o índice de Tau Kendall foi menor entre estes dois examinadores.

A literatura frequentemente cita idade, paridade, menopausa, tabagismo, imunossupressão, história pregressa de lesão de colo, como fatores que influenciam diretamente a prevalência de HSIL e câncer de colo de útero em uma determinada população (KIETPEERAKOOL et al., 2009; BRASIL. Ministério da Saúde, 2016; MITCHELL et al., 1996). A frequência encontrada destes fatores de risco foi bastante elevada, possivelmente pela população de estudo ser constituída por mulheres com citologia alterada, mas também relacionada ao perfil de pacientes atendidas no HC. Considerando dados de 2009 que apontavam a prevalência de 15% de tabagistas entre mulheres adultas no Brasil, a prevalência encontrada neste trabalho em 34% representa mais do que o dobro do esperado (LEVY et al., 2012). Esta prevalência de tabagismo é igualmente superior a reportada por outros trabalhos com população ASC-H, como exemplo Alameda et al em seu estudo com 96 pacientes referidos por resultado citológico ASC-H, reportou que o tabagismo ocorreu em uma frequência de 24%. Outro fator de risco cuja frequência esteve bastante acima do relatado na população foi a soropositividade para HIV, encontrada em 3,8% amplamente supera os 0,39% referidos pelo Boletim Epidemiológico de HIV/AIDS de 2016, bem como a frequência de 0,4 a 0,7% estimadas para pessoas de 15 a 49 anos pela UNAIDS

(2015). Não existe na literatura dados populacionais sobre a prevalência de história pregressa de tratamento de HSIL, no entanto, na população de estudo essa frequência foi de 19,8% o que julgamos ser bastante elevada.

No presente estudo o diagnóstico de HSIL ocorreu em 55,9% dos casos enquanto o Câncer de Colo de Útero foi diagnosticado em uma frequência de 7,8% das pacientes com citologia ASC-H. Apesar de elevada, a ocorrência de 63,7% de NIC 2 ou mais encontra-se dentro da margem de 12 a 68% que prevê a literatura. A incidência de lesão invasora na categoria ASC-H geralmente é apontada pela literatura em torno de 2% (SIMSIR et al., 2006; LOURO et al., 2003). No Brasil, em contraste com nossos achados Cytryn et al. (2009) não encontraram nenhum diagnóstico de lesão invasora em sua população de 66 pacientes com diagnóstico ASC-H, em contrapartida Nogara et al. (2011) encontraram uma prevalência de lesão invasora de 7,5%, bastante semelhante a nossa. Apenas alguns trabalhos isolados apontam incidências maiores, como no trabalho de Kietpeerakool et al. (2009) que em sua casuística reportaram diagnóstico de doença invasora em 9,3%, no entanto, esses autores ao excluírem pacientes sem diagnóstico histopatológico acabam por alcançar uma frequência maior de lesão invasora. A alta prevalência de lesão invasora no presente estudo justificou nomear esta população como de risco.

A impressão colposcópica maior esteve significativamente associada ao desfecho NIC 2 ou mais em 93,7% das vezes, reforçando como efetivo o exame colposcópico para o correto diagnóstico diferencial das pacientes com citologia ASC-H. Já nos 41 casos em que a colposcopia identificou achados menores ou foi negativa, o diagnóstico foi estabelecido pela repetição semestral da citologia e da colposcopia. Dessas, 38 pacientes completaram o seguimento e 13,1% tiveram o diagnóstico de NIC 2 ou mais. Naturalmente, esta repetição demandou um intervalo mais longo entre a colposcopia inicial e o diagnóstico final, e faz com que parte dos falsos negativos não necessariamente sejam explicados por uma falha da colposcopia inicial, mas também por uma possível evolução da lesão dentro da sua história natural, já que sabidamente 20,81% das LSIL podem evoluir para HSIL durante um intervalo de dois anos (MELNIKOW et al., 1998).

A análise estatística demonstrou que a ZT tipo 3 pareceu ser um fator protetor quanto a presença de NIC 2 ou mais sem, no entanto, ter prejudicado o desempenho da impressão colposcópica. A ZT tipo 3 geralmente ocorre em mulheres mais velhas,

no período pós menopausa e por vezes está associada a atrofia genital, fatores estes relacionados a falso positivo da citologia (RICHARDS; DALRYMPLE, 2015). Dessa forma, acreditamos que seria interessante um teste mais específico que antecederesse a indicação de tratamento cirúrgico em pacientes com citologia ASC-H de repetição e ZT tipo 3 com colposcopia negativa, principalmente em vigência de atrofia genital.

Alguns autores advogam a favor da realização de curetagem de canal endocervical nessas situações, no entanto esta conduta é bastante controversa já que alguns trabalhos demonstram que ela aumentaria em menos de 1% a detecção das HSIL as custas de um procedimento associado a grande desconforto (CHASE et al., 2009). Por outro lado, o escovado endocervical é um procedimento não invasivo que possui sensibilidade semelhante a curetagem. Por este motivo é recomendado que a abordagem do canal endocervical quando indicada, seja preferencialmente realizada por escovado (BRASIL. Ministério da Saúde, 2016).

Xu et al. (2016) em uma metanálise para avaliar a aplicabilidade do uso do teste DNA HPV de alto risco, para triar pacientes com citologia ASC-H concluíram que mesmo quando o teste foi negativo, as pacientes com citologia ASC-H ainda tinham um risco de 8% para NIC 2 ou mais e 5% para NIC 3 ou mais. Estes autores quando estratificaram as pacientes por idade, notaram que em mulheres com 50 anos ou mais com teste HPV alto risco negativo o risco para NIC 3 ou mais foi de 3%. Os *guidelines* europeus determinam como ponto de corte para um teste ser usado como decisivo para uma tomada de conduta que o mesmo tenha VPN para NIC 2 ou mais $\leq 2\%$ e VPN para NIC 3 ou mais $\leq 1\%$. Por este motivo, pacientes com citologia ASC-H devem ser encaminhadas a colposcopia independentemente do resultado do teste DNA HPV.

Por tratar-se de um hospital vinculado exclusivamente ao Sistema Único de Saúde testes biomoleculares não estavam disponíveis para uso na população deste estudo. No entanto, acreditamos que seriam de grande valia principalmente para esclarecimento e auxílio na tomada de decisões clínicas nos casos de discrepâncias entre a citologia e os achados colposcópicos.

Xu et al. (2016) também acreditam que para pacientes com citologia ASC-H e colposcopia normal ou insatisfatória o teste DNA HPV alto risco ou p16 poderiam representar um papel importante na tomada de decisões. Entretanto, ponderam que o aumento da estratificação de risco destinado a um grupo pequeno de pessoas com

rastreio positivo deve ser ponderado em detrimento do aumento da complexidade dos algoritmos de manejo.

Vários órgãos e associações concordam que as taxas de sobretratamento devam ser periodicamente auditadas com o objetivo de mantê-las abaixo de 10% (MASSAD et al., 2013; REINO UNIDO. *NHS Cancer Screening Programmes*, 2016). No presente estudo o sobretratamento ocorreu em 9,8% da população dentro do recomendado pelos *guidelines* internacionais

A análise do X^2 demonstrou que a impressão colposcópica maior esteve correlacionada ao desfecho NIC 2 ou mais em 92,3% esta correlação foi confirmada pelo teste de Hosmer Lemeshow. Este bom desempenho do achado colposcópico maior faz supor que a indicação de EZT não precedida de biópsia colpodirigida (método “ver e tratar”) seria factível na categoria ASC-H em uma população de risco. A literatura possui apenas um trabalho no qual o método “ver e tratar” foi utilizado na categoria ASC-H, a população deste estudo era igualmente de risco com prevalência de lesão invasora de 9,3%, neste estudo o sobretratamento ocorreu em apenas 7,5%, demonstrando esta abordagem como factível (KIETPEERAKOOL et al., 2009).

A análise estatística demonstrou que dentre os achados colposcópicos o que mais se associou a HSIL ou câncer foi a densidade do acetobranqueamento em conformidade com o previamente reportado por Shaw e Sellors (2003). Apesar de nenhuma das variáveis sociodemográficas ter demonstrado significância estatística pela análise univariada, a ausência de menopausa e a presença de história pregressa de tratamento para HSIL demonstraram significância limítrofe, porém elevada, com p valor de 0,072 e 0,085 respectivamente. Acreditamos que em uma amostra maior esses fatores de risco poderiam alcançar p valor significativo. Isto pode também estar correlacionado a grande prevalência de fatores de risco na população de estudo.

Ao estudar o desempenho da colposcopia em sua revisão sistemática Olaniyan (2002) encontrou sensibilidade de 87 a 99%, especificidade de 26 a 87%, VPP de 53 a 96% e VPN de 51 a 99%. A acurácia da colposcopia nesta revisão foi de 89% e a prevalência de lesão NIC 2 ou mais de 40 a 80%. Anteriormente uma metanálise já havia demonstrado que a colposcopia possui 57% de VPP variando de 20 a 84%, sensibilidade de 64 a 99% ao passo que a especificidade oscilou entre 30 e 93%. (MITCHELL et al., 1996).

No presente estudo o desempenho da colposcopia esteve bastante próximo a margem superior previamente descrita pela literatura quando apresenta sensibilidade de 95%, VPP de 96,49% e VPN de 90%. No entanto, a especificidade encontrada em 93,1% está acima do previamente referido pela literatura já que a metanálise de Mitchell et al. (1996) reportou especificidades de 20 a 84% enquanto a revisão de Olaniyan (2002) encontrou valores entre 26 a 87%.

Relacionamos o bom desempenho do exame colposcópico a três fatores, primeiramente a grande experiência do examinador, uma vez que o desempenho da colposcopia sabidamente melhora conforme aumenta sua experiência. (BENEDET et al., 2004). Alguns trabalhos apontam que a maior especificidade do examinador experiente estaria relacionada a uma diferente estratégia de exame, já que este realiza menos amostragens por biópsia de áreas que julga como não suspeitas, no entanto, ao fazer isso o examinador experiente parcialmente perderia sensibilidade (BEKKERS et al., 2008). Existem autores que advogam a favor da realização de biópsias adicionais, mesmo em áreas colposcopicamente não suspeitas com o objetivo de aumentar a sensibilidade da colposcopia (PRETORIUS et al. 2004). Apesar de as biópsias no presente estudo terem sido realizadas apenas sobre áreas suspeitas a colposcopia a sensibilidade do exame colposcópico foi bastante elevada. Acreditamos que isso também possa ser consequência de questões metodológicas, pois ao confrontar os achados maiores da colposcopia com o resultado da EZT e não da biópsia, diminui a possibilidade de não concordância entre os dois exames por falso negativo da biópsia. A literatura demonstra que o subdiagnóstico da biópsia varia de 26 a 42% ao ser comparada com o resultado da excisão cirúrgica. (SPINILLO et al., 2014; STOLER et al., 2011). Em sua metanálise Underwood et al. (2012) acredita que a alta sensibilidade associada a pobre especificidade das biópsias colpodirigidas seria em realidade de um viés de verificação, pois em muitos trabalhos pacientes com achados colposcópicos negativos são excluídas por não possuírem um resultado anatomopatológico. Assim sendo, parte das discordâncias entre colposcopia e biópsia estão em verdade, relacionados a erros de amostragem da biópsia e não necessariamente a erros de interpretação colposcópica. Outra questão metodológica relevante é que, no presente estudo, não foram realizadas biópsias sobre áreas de achados menores ou negativos, esses achados foram confrontados perante o resultado de um seguimento clínico. Portanto, lesões de alto grau que se

apresentaram com achados menores a colposcopia e que acabaram por regredir espontaneamente dentro da sua história natural, não pontuaram estatisticamente como falsos negativos da colposcopia. No entanto, não consideramos este como um viés metodológico, já que o objetivo do rastreio é a detecção de lesões que persistirão e que possuem potencial evolutivo para o carcinoma de colo de útero. O terceiro fator, é a grande prevalência de HSIL e câncer na população estudada, uma vez que a colposcopia sabidamente possui melhor desempenho para a correta identificação desse tipo de lesão, acreditamos que esta distribuição pode ter favorecido o bom desempenho do exame. Estudos que avaliaram a acurácia da colposcopia em populações em que a frequência do diagnóstico de NIC 2 ou mais é menor, como naquelas referenciadas por citologia ASCUS ou LSIL, acabaram por estimar uma pior acurácia do exame colposcópico como um todo (FERRIS; LITAKER, 2005, 2004).

6.1. PONTOS POSITIVOS

Sabe-se que a citologia oncológica pode produzir até 30% de resultados falso negativos, dos quais boa parte está relacionada a erros de amostragem e interpretação (RAMA et al., 2008). Por esse motivo, consideramos como ponto forte do estudo as lâminas de citologia terem sido coletadas todas dentro de um Hospital Universitário onde a técnica de coleta é mantida dentro da padronização do serviço, uma vez que constantemente são supervisionadas dentro dos ambulatórios. Além disso, o diagnóstico citológico foi estabelecido por consenso entre pelo menos dois patologistas experientes após revisão cegada das lâminas. Acreditamos que esta metodologia é capaz de reduzir ao máximo os possíveis erros de amostragem e interpretação dos resultados ASC-H.

Consideramos a escolha da categoria ASC-H para a avaliação da colposcopia também como um ponto forte pois o conhecimento desse resultado citológico não induz o colposcopista a mudar sua estratégia de exame.

6.2. PONTOS NEGATIVOS

Consideramos como uma limitação o fato deste trabalho ser retrospectivo, pois leva a impossibilidade de coleta e avaliação de dados como escolaridade, nível socioeconômico e aspectos nutricionais das pacientes de estudo. Ainda há a limitação pela não disponibilidade de testes biomoleculares na rotina do serviço, esta

ferramenta possibilitaria avaliar a aplicabilidade destes testes na redução do sobretratamento em casos selecionados, principalmente quando a JEC não é visualizada e a colposcopia é negativa, bem como, permitiria reconhecer se houve alguma influência do tipo viral no desempenho do exame colposcópico. A relativa raridade do resultado citológico ASC-H faz com que a população de estudo seja pequena, em estudos com populações assim a análise estatística da correlação entre fatores de risco e o desfecho fica limitada.

7. CONCLUSÕES

Na população de estudo, a acurácia da colposcopia em corretamente estabelecer o diagnóstico para as pacientes referenciadas por citologia ASC-H foi de 92%, sendo que o achado colposcópico mais relevante quanto a presença de NIC 2 ou mais foi a densidade de acetobranqueamento, enquanto a ZT tipo 3 apresentou efeito protetor. A correlação entre a impressão colposcópica e o desfecho clínico foi positiva.

A Sensibilidade da impressão colposcópica maior foi de 91,7%, a especificidade 93,1%, o VPP 96,5% e o VPN foi 84,4%.

Dos fatores demográficos, os que mais interferiram na prevalência de HSIL foi o *status* menopausal e a história pregressa de HSIL.

REFERÊNCIAS

- ABATI A, JAFFURS W, W. A. Squamous atypia in the atrophic cervical vaginal smear: a new look at an old problem. **Cancer**, v. 84, p. 218–225, 1998.
- ADAMS, A. L.; ELTOUM, I.; ROBERSON, J.; et al. Negative Colposcopic Biopsy After Positive Human Papilloma Virus (HPV) DNA Testing. **American Journal of Clinical Pathology**, v. 125, n. 3, p. 413–418, 2006.
- ALAMEDA, F.; HÉRNANDEZ, E.; DEL AMO, E.; et al. Squamous Cell Atypia Suggesting High-grade Lesions: Correlation of Morphological Data, HPV Test Results and Follow-up. **Journal of Cytology & Histology**, v. 7, n. 2, 2016.
- ANDERSON, G. H.; BOYES, D. A.; BENEDET, J. L.; et al. Organisation and results of the cervical cytology screening programme in British Columbia, 1955-85. **British Medical Journal**, v. 296, n. 6627, p. 975–978, 1988.
- APGAR, B. S.; BROTZMAN, G. L.; SPITZER, M. Papilomavírus Humano e Mecanismos de Oncogênese. **Colposcopia Princípios e Prática**. Segunda Ed., p.21–33, 2008. Editora Revinter LTDA.
- BANK, W.; PROGRAMME, S.; REPRODUCTION, H. Carcinogenicity of combined hormonal contraceptives and combined menopausal treatment. **The Lancet. Oncology**, v. 6, n. September, p. 552–3, 2006.
- BARNABAS, R. V.; LAUKKANEN, P.; KOSKELA, P.; et al. Epidemiology of HPV 16 and cervical cancer in Finland and the potential impact of vaccination: Mathematical modelling analyses. **PLoS Medicine**, v. 3, n. 5, p. 624–632, 2006.
- BEKKERS, R. L.; NIEUWENHOF, H. P. VAN DE; NEESHAM, D. E.; et al. Does experience in colposcopy improve identification of high grade abnormalities? **European Journal of Obstetrics Gynecology and Reproductive Biology**, v. 141, n. 1, p. 75–78, 2008.
- BENEDET, J. L.; MATISIC, J. P.; BERTRAND, M. A. The quality of community colposcopic practice. **Obstetrics and gynecology**, v. 103, n. 1, p. 92–100, 2004.

BIFULCO, G.; DE ROSA, N.; LAVITOLA, G.; et al. A prospective randomized study on limits of colposcopy and histology: the skill of colposcopist and colposcopy-guided biopsy in diagnosis of cervical Intraepithelial lesions. **Infectious Agents And Cancer**, v. 10, n. 47, p. 0–8, 2015. Infectious Agents and Cancer.

BORNSTEIN J, BENTLEY J, BOSZE P, GIRARDI F, HAEFNER H, MENTON M, PERROTTA M, PRENDIVILLE W, R.; P, SIDERI M, STRANDER B, TORNE A, W. P. Nomenclatura Colposcópica da Federação Internacional de Patologia Cervical e Colposcopia. Disponível em: <<http://www.ifcpc.org/images/docs/nomenportug.pdf>>. .

BOWRING, J.; STRANDER, B.; YOUNG, M.; EVANS, H.; WALKER, P. The Swede Score : Evaluation of a Scoring System Designed to Improve the Predictive Value of Colposcopy. **Journal of lower genital tract disease**, v. 14, n. 4, p. 301–305, 2010.

BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. **Diretrizes Brasileiras para o Rastreamento do Câncer de Colo de Útero**. Disponível em: <http://www1.inca.gov.br/inca/Arquivos/Diretrizes_rastreamento_cancer_colo_uterio.pdf>. Acesso em: 20 jun 2016

BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. **Atlas de Mortalidade**. Disponível em: <<https://mortalidade.inca.gov.br/MortalidadeWeb/>>. Acesso em 13 jan 2016 .

BRASIL.Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS- CONITEC. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Infecções Sexualmente Transmissíveis**. Disponível em: <http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2015/Relatorio_PCDT_IST_CP.pdf>. Acesso em 12 jul 2016.

CAMPANER, A. B.; NADAIS, R. F.; GALVÃO, M. A. L.; SANTOS, R. E.; AOKI, T. Evaluation of density of Langerhans cells in human cervical intraepithelial neoplasia. **Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica**, v. 86, n. 3, p. 361–366, 2007.

CASTLE, P. E.; STOLER, M. H.; SOLOMON, D.; SCHIFFMAN, M. The relationship of community biopsy-diagnosed cervical intraepithelial neoplasia grade 2 to the quality control pathology-reviewed diagnoses: An alts report. **American Journal of Clinical Pathology**, v. 127, n. 5, p. 805–815, 2007.

CHANTZIANTONIOU, N. The Pap test-Celebrating 100 years in the making and beyond. **Journal of the American Society of Cytopathology**, v. 3, n. 3, p. 143–150, 2014.

CHASE, D. M.; KALOUYAN, M.; DISAIA, P. J. Colposcopy to evaluate abnormal cervical cytology in 2008. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 200, n. 5, p. 472–480, 2009.

CHIVUKULA, M.; SHIDHAM, V. B. ASC-H in Pap test- definitive categorization of cytomorphological spectrum. **CytoJournal**, v. 3, n. 1, p. 14, 2006.

CONFORTINI, M.; DI STEFANO, C.; BIGGERI, A.; et al. Daily peer review of abnormal cervical smears in the assessment of individual practice as an additional method of internal quality control. **Cytopathology**, v. 27, n. 1, p. 35–42, 2016.

CYTRYN, A.; RUSSOMANO, F. B.; CAMARGO, M. J. DE; et al. Prevalence of cervical intraepithelial neoplasia grades II / III and cervical cancer in patients with cytological diagnosis of atypical squamous cells when high-grade intraepithelial lesions (ASC-H) cannot be ruled out. **Sao Paulo Medical Journal**, v. 127, n. 5, p. 283–287, 2009.

DARRAGH, T. M.; COLGAN, T. J.; COX, J. T.; et al. The Lower Anogenital Squamous Terminology Standardization Project for HPV-Associated Lesions : Background and Consensus Recommendations from the College of American Pathologists and the American Society for Colposcopy and Cervical Pathology. **Arch Pathol Lab Med**, v. 136, n. October, p. 1266–1297, 2012.

ENGLAND. Public Health. NHS **Cervical Screening Programme Colposcopy and Programme Management**, 2016. Disponível em: <https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/515817/NHSCSP_colposcopy_management.pdf>. Acesso em: 27 maio 2016 .

FARZAN FS, WATERBOER T, GUI J.;et al. Cutaneous alpha, beta and gamma human papillomaviruses in relation to squamous cell carcinoma of the skin: a population-based study. **International Journal of Cancer**, v. 133, n. 7, p. 1713–1720, 2013.

FERRIS, D. G.; LITAKER, M. S. Interobserver agreement for colposcopy quality control using digitized colposcopic images during the ALTS trial. **Journal of Lower Genital Tract Disease**, v. 9, n. 1, p. 29–35, 2005.

FERRIS, D. G.; LITAKER, M. S. Colposcopy quality control by remote review of digitized colposcopic images. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 191, n. 6, p. 1934–1941, 2004.

FRANCESCHI, S.; HERRERO, R.; CLIFFORD, G. M.; et al. Variations in the age-specific curves of human papillomavirus prevalence in women worldwide. **International Journal of Cancer**, v. 119, n. 11, p. 2677–2684, 2006.

GAGE, J. C.; HANSON, V. W.; ABBEY, K.; et al. Number of cervical biopsies and sensitivity of colposcopy. **Obstetrics and gynecology**, v. 108, n. 2, p. 264–272, 2006.

GARCÍA-CLOSAS, R.; CASTELLSAGUÉ, X.; BOSCH, X.; GONZÁLEZ, C. A. The role of diet and nutrition in cervical carcinogenesis: A review of recent evidence. **International Journal of Cancer**, v. 117, n. 4, p. 629–637, 2005.

HOLCOMB, K.; RUNOWICZ, C. D. Cervical cancer screening. **Surgical Oncology Clinics of North America**, v. 14, n. 4, p. 777–797, 2005.

HOLMES, A.; LAMEIRAS, S.; JEANNOT, E.; et al. Mechanistic signatures of HPV insertions in cervical carcinomas. **npj Genomic Medicine**, v. 1, n. January, p. 1–16, 2016.

HOPMAN, E. H.; KENEMANS, P.; HELMERHORST, T. J. Positive predictive rate of colposcopic examination of the cervix uteri: an overview of literature. **Obstetrical & gynecological survey**, v. 53, n. 2, p. 97–106, 1998.

JERONIMO, J.; MASSAD, L. S.; SCHIFFMAN, M. Visual appearance of the uterine cervix: correlation with human papillomavirus detection and type. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 197, n. 1, 2007.

JERONIMO, J.; SCHIFFMAN, M. Colposcopy at a crossroads. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 195, n. 2, p. 349–353, 2006.

KIETPEERAKOOL, C.; CHEEWAKRIANGKRAI, C.; SUPRASERT, P.; SRISOMBOON, J. Feasibility of the “see and treat” approach in management of women with “atypical squamous cell, cannot exclude high-grade squamous intraepithelial lesion” smears. **Journal of Obstetrics and Gynaecology Research**, v. 35, n. 3, p. 507–513, 2009.

KYRGIU, M.; KOLIOPOULOS, G.; MARTIN-HIRSCH, P.; et al. Obstetric outcomes after conservative treatment for intraepithelial or early invasive cervical lesions: systematic review and meta-analysis. **Lancet**, v. 367, n. 9509, p. 489–98, 2006.

LEVY, D.; DE ALMEIDA, L. M.; SZKLO, A. The Brazil SimSmoke Policy Simulation Model: The Effect of Strong Tobacco Control Policies on Smoking Prevalence and Smoking-Attributable Deaths in a Middle Income Nation. **PLoS Medicine**, v. 9, n. 11, 2012.

LOURO, A. P.; ROBERSON, J.; ELTOUM, I.; CHHIENG, D. C. Atypical Squamous Cells, Cannot Exclude High-Grade Squamous Intraepithelial Lesion: A Follow-up Study of Conventional and Liquid-Based Preparations in a High-Risk Population. **American Journal of Clinical Pathology**, v. 120, n. 3, p. 392–397, 2003a.

LOURO, A. P.; ROBERSON, J.; ELTOUM, I.; CHHIENG, D. C. Atypical Squamous Cells, Cannot Exclude High-Grade Squamous Intraepithelial Lesion. **American Journal of Clinical Pathology**, v. 120, n. 3, p. 392–397, 2003b.

MALPICA, A.; MATISIC, J. P.; NIEKIRK, D. VAN; et al. Kappa statistics to measure interrater and intrarater agreement for 1790 cervical biopsy specimens among twelve pathologists: Qualitative histopathologic analysis and methodologic issues. **Gynecologic Oncology**, v. 99, p. 38–52, 2005.

MASSAD, L. S.; EINSTEIN, M. H.; HUH, W. K.; et al. 2012 Updated Consensus Guidelines for the Management of. **J Low Genit Tract Dis**, v. 17, n. 5, p. 1–27, 2013.

MASSAD, L. S.; JERONIMO, J.; SCHIFFMAN, M. Interobserver agreement in the assessment of components of colposcopic grading. **Obstetrics and gynecology**, v. 111, n. 6, p. 1279–84, 2008.

MELNIKOW, J.; NUOVO, J.; WILLIAN, A. R.; CHAN, B. K. S.; HOWELL, L. P. Natural history of cervical squamous intraepithelial lesions: A meta-analysis. **Obstetrics and Gynecology**, v. 92, n. 4, p. 727–735, 1998.

MITCHELL, M. F.; SCHOTTENFELD, D.; TORTOLERO-LUNA, G.; CANTOR, S. B.; RICHARDS-KORTUM, R. Colposcopy for the diagnosis of squamous intraepithelial lesions: A meta-analysis. **Obstetrics and gynecology**, v. 91, n. 4, p. 626–631, 1996.

MITCHELL MF; TORTOLERO-LUNA G; WRIGHT T; et al. Cervical human papillomavirus infection and intraepithelial neoplasia: a review. **Journal of the National Cancer Institute. Monographs.**, v. 21, n. 21, p. 17–25, 1996.

MOSCICKI, A. B.; SHIBOSKI, S.; HILLS, N. K.; et al. Regression of low-grade squamous intra-epithelial lesions in young women. **Lancet**, v. 364, n. 9446, p. 1678–1683, 2004.

MOUSAVI, A. S.; FAKOUR, F.; GILANI, M. M.; et al. A prospective study to evaluate the correlation between Reid colposcopic index impression and biopsy histology. **Journal of lower genital tract disease**, v. 11, n. 3, p. 147–50, 2007.

MUÑOZ, N.; CASTELLSAGUÉ, X.; DE GONZÁLEZ, A. B.; GISSMANN, L. Chapter 1: HPV in the etiology of human cancer. **Vaccine**, v. 24, n. SUPPL. 3, p. 1–10, 2006.

NAUD, P.; HAMMES, L. S.; MATOS, J.; BROWERS, K.; MANO, M. C. M. História da colposcopia: do invento de Hinselmann aos ensaios clínicos atuais; Colposcopy history: from Hinselmann's invention to current clinical trials. **Femina**, v. 34, n. 9, p. 597–605, 2006.

NOGARA, P. R. B.; MANFRONI, L. A. R.; CONSOLARO, M. E. L. Cervical cytology of atypical squamous cells cannot exclude high-grade squamous intraepithelial lesion (ASC-H): Histological results and recurrence after a loop electrosurgical excision procedure. **Archives of Gynecology and Obstetrics**, v. 284, n. 4, p. 965–971, 2011.

OLANIYAN, O. B. Validity of colposcopy in the diagnosis of early cervical neoplasia--a review. **African journal of reproductive health**, v. 6, n. 3, p. 59–69, 2002.

PALEFSKY, J. M.; HOLLY, E. A. Chapter 6: Immunosuppression and co-infection with HIV. **J Natl Cancer Inst Monogr**, v. 94143, n. 1052–6773 (Print), p. 41–46, 2003.

PALMA, P. D.; ROSSI, P. G.; COLLINA, G.; et al. The risk of false-positive histology according to the reason for colposcopy referral in cervical cancer screening: A blind revision of all histologic lesions found in the NTCC trial. **American Journal of Clinical Pathology**, v. 129, n. 1, p. 75–80, 2008.

PAPANICOLAOU, G. N. Atlas of Exfoliative Cytology. **New York: The Commonwealth Fund**, 1954.

PATTON, A. L.; DUNCAN, L.; BLOOM, L.; PHANEUF, G.; ZAFAR, N. Atypical squamous cells, cannot exclude a high-grade intraepithelial lesion and its clinical significance in postmenopausal, pregnant, postpartum, and contraceptive-use patients. **Cancer Cytopathology**, v. 114, n. 6, p. 481–488, 2008.

PLUMMER, M.; SCHIFFMAN, M.; CASTLE, P. E.; MAUCORT-BOULCH, D.; WHEELER, C. M. A 2-year prospective study of human papillomavirus persistence among women with a cytological diagnosis of atypical squamous cells of undetermined significance or low-grade squamous intraepithelial lesion. **The Journal of infectious diseases**, v. 195, n. 11, p. 1582–9, 2007.

PRETORIUS, R. G.; ZHANG, W. H.; BELINSON, J. L.; et al. Colposcopically directed biopsy, random cervical biopsy, and endocervical curettage in the diagnosis of cervical intraepithelial neoplasia II or worse. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 191, n. 2, p. 430–434, 2004.

RAJKUMAR, T.; CUZICK, J.; APPLEBY, P.; et al. Cervical carcinoma and reproductive factors: Collaborative reanalysis of individual data on 16,563 women with cervical carcinoma and 33,542 women without cervical carcinoma from 25 epidemiological studies. **International Journal of Cancer**, v. 119, n. 5, p. 1108–1124, 2006.

RAMA, C. H.; ROTELI-MARTINS, C.; DERCHAIN, S.; et al. Rastreamento anterior para câncer de colo uterino em mulheres com alterações citológicas ou histológicas. **Revista de Saude Publica**, v. 42, n. 3, p. 411–419, 2008.

RANGA, R.; RAI, S.; KUMARI, A.; et al. A Comparison of the Strength of Association of Reid Colposcopic Index and Swede Score With Cervical Histology . **J Low Genit Tract Dis**, v. 937, n. 5, p. 2016, 2016.

READER, A.; ROSE, P.; RODRIGUEZ, M.; et al. Atypical squamous cells of undetermined significance in women over 55. Comparison with the general population and implications for management. **Acta Cytologica**, v. 43, p. 357–362, 1999.

REAGAN, J. W.; SEIDEMANN, I. L.; SARACUSA, Y. The cellular morphology of carcinoma in situ and dysplasia or atypical hyperplasia of the uterine cervix. **Cancer**, v. 6, n. 2, p. 224–235, 1953.

RICHARDS, A.; DALRYMPLE, C. Abnormal cervicovaginal cytology, unsatisfactory colposcopy and the use of vaginal estrogen cream: An observational study of clinical outcomes for women in low estrogen states. **Journal of Obstetrics and Gynaecology Research**, v. 41, n. 3, p. 440–444, 2015.

ROSITCH, A. F.; KOSHIOL, J.; HUDGENS, M. G.; et al. Patterns of persistent genital human papillomavirus infection among women worldwide: A literature review and meta-analysis. **International Journal of Cancer**, v. 133, n. 6, p. 1271–1285, 2013.

SAAD, R. S.; DABBS, D. J.; KORDUNSKY, L.; et al. Clinical significance of cytologic diagnosis of atypical squamous cells, cannot exclude high grade, in perimenopausal and postmenopausal women. **American Journal of Clinical Pathology**, v. 126, n. 3, p. 381–388, 2006.

SANKARANARAYANAN, R.; SELLORS, J. W. Colposcopy and Treatment of Cervical Intraepithelial Neoplasia. **World Health Organization - International Agency for Research on Cancer (IARC)**, p. 1–132, 2003.

SCHLECHT, N. F. Human Papillomavirus Infection and Time to Progression and Regression of Cervical Intraepithelial Neoplasia. **CancerSpectrum Knowledge Environment**, v. 95, n. 17, p. 1336–1343, 2003.

SELVAGGI, S. M. Reporting of atypical squamous cells, cannot exclude a high-grade squamous intraepithelial lesion (ASC-H) on cervical samples: Is it significant? **Diagnostic Cytopathology**, v. 29, n. 1, p. 38–41, 2003.

SHAW E, SELLORS J, K. J. Prospective evaluation of colposcopic features in predicting cervical intraepithelial neoplasia: degree of acetowhite change most important. **J Low Genit Tract Dis**, v. 7, n. 1, p. 6–10, 2003.

SIMSIR, A.; IOFFE, O.; SUN, P.; et al. Effect of Bethesda 2001 on reporting of atypical squamous cells (ASC) with special emphasis on atypical squamous cells-cannot rule out high grade (ASC-H). **Diagnostic Cytopathology**, v. 34, n. 1, p. 62–66, 2006.

SMITH, J. S.; BOSETTI, C.; MUNOZ, N.; et al. Chlamydia trachomatis and invasive cervical cancer: a pooled analysis of the IARC multicentric case-control study. **International journal of cancer. Journal international du cancer**, v. 111, n. 3, p. 431–439, 2004.

SMITH, J. S.; GREEN, J.; BERRINGTON DE GONZALEZ, A.; et al. Cervical cancer and use of hormonal contraceptives: A systematic review. **Lancet**, v. 361, n. 9364, p. 1159–1167, 2003.

SOUSA, M. R.; RIBEIRO, A. L. P. Revisão Sistemática e Meta-análise de Estudos de Diagnóstico e Prognóstico : um Tutorial. **Arq Bras Cardiol**, v. 92, n. 3, p. 241–251, 2009.

SPINILLO, A.; GARDELLA, B.; CHIESA, A.; et al. Diagnostic accuracy of colposcopy in relation to human papillomavirus genotypes and multiple infection. **Gynecologic oncology**, v. 134, n. 3, p. 527–533, 2014.

STOLER, M. H.; SCHIFFMAN, M. Interobserver reproducibility of cervical cytologic and histologic interpretations: realistic estimates from the ASCUS-LSIL study. **JAMA**, v. 285, p. 1500–5, 2001.

STOLER, M. H.; VICHNIN, M. D.; FERENCZY, A.; et al. The accuracy of colposcopic biopsy: Analyses from the placebo arm of the Gardasil clinical trials. **International Journal of Cancer**, v. 128, n. 6, p. 1354–1362, 2011.

TATTI, S.; BORNSTEIN, J.; PRENDIVILLE, W. Colposcopy: A Global Perspective. Introduction of the New IFCCPC Colposcopy Terminology. **Obstetrics and Gynecology Clinics of North America**, v. 40, n. 2, p. 235–250, 2013.

UNDERWOOD, M.; ARBYN, M.; PARRY-SMITH, W.; et al. Accuracy of colposcopy-directed punch biopsies: A systematic review and meta-analysis. **BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology**, v. 119, n. 11, p. 1293–1301, 2012.

DE VILLIERS, E. M.; FAUQUET, C.; BROKER, T. R.; BERNARD, H. U.; ZUR HAUSEN, H. Classification of papillomaviruses. **Virology**, v. 324, n. 1, p. 17–27, 2004.

WAXMAN, A. G.; CHELMOW, D.; DARRAGH, T. M.; LAWSON, H.; MOSCICKI, A.-B. Revised terminology for cervical histopathology and its implications for management of high-grade squamous intraepithelial lesions of the cervix. **Obstetrics and gynecology**, v. 120, n. 6, p. 1465–71, 2012.

WENTZENSEN, N.; SCHWARTZ, L.; ZUNA, R. E.; et al. Performance of p16/Ki-67 immunostaining to detect cervical cancer precursors in a colposcopy referral population. **Clinical Cancer Research**, v. 18, n. 15, p. 4154–4162, 2012.

WHEELER, C. M. Natural History of Human Papillomavirus Infections, Cytologic and Histologic Abnormalities, and Cancer. **Obstetrics and Gynecology Clinics of North America**, v. 35, n. 4, p. 519–536, 2008.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Estatísticas - UNAIDS Brasil. Disponível em: <<http://unaid.org.br/estatisticas/>>. Acesso em: 1/1/2017.

XU, L.; VERDOODT, F.; WENTZENSEN, N.; BERGERON, C.; ARBYN, M. Triage of ASC-H: A meta-analysis of the accuracy of high-risk HPV testing and other markers to detect cervical precancer. **Cancer Cytopathology**, v. 124, n. 4, p. 261–272, 2016.

YANG, B.; PRETORIUS, R. G.; BELINSON, J. L.; et al. False negative colposcopy is associated with thinner cervical intraepithelial neoplasia 2 and 3. **Gynecologic Oncology**, v. 110, p. 32–36, 2008.